N° d'ordre : A O 7399

I

THESE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

Pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

André R E Y
Docteur d'Etat en Pharmacie

R E C E P T E U R M U S C A R I N I Q U E :
AGONISTES, AGONISTES PARTIELS et ANTAGONISTES
(Synthèse, Pharmacologie et Relations Structure-Activité)

---

soutenue le 8 juillet 1972 devant la Commission d'Examen

Jury	MM.	J.	METZGER	Président
		E.J.	VINCENT	Examinateurs
		R.	PHAN TAN LUU	Examinateurs
		A.	BOUCHERLE	Invités
		M.	HANSS	Invités

THESE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

Pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

André R E Y
Docteur d'Etat en Pharmacie

R E C E P T E U R M U S C A R I N I Q U E :
AGONISTES, AGONISTES PARTIELS et ANTAGONISTES
(Synthèse, Pharmacologie et Relations Structure-Activité)

---

soutenue le 8 juillet 1972 devant la Commission d'Examen

Jury	MM.	J.	METZGER	Président
		E.J.	VINCENT	Examinateurs
		R.	PHAN TAN LUU	Examinateurs
		A.	BOUCHERLE	Invités
		M.	HANSS	Invités

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545827_0007

UNIVERSITE DE PROVENCE

U.E.R.SCIENTIFIQUE

Président : M. F. BOREL

Secrétaire général : M. C. MOYNAULT

PROFESSEURS

MM.	J. VALENSI	Mécanique expérimentale des fluides
	P. ROUARD	Physique générale
	P. DESNUELLE	Chimie biologique
	M. MERIGOUX	Physique industrielle
	C. FEHRENBACH	Astronomie
	A. FAVRE	Mécanique de l'atmosphère et météorologie
	A. GUILLEMONAT	Chimie industrielle
	G. CARPENI	Chimie
	Y. DOUCET	Physique
	J.M. SOURIAU	Méthodes mathématiques de la physique
	J. METZGER	Chimie
	L. FOURES	Mathématiques
	D. MALE	Physique
	G. BODIOU	Mathématiques appliquées
	M. NAUDET	Chimie des corps gras
	P. BOUSQUET	Physique
	P. PESTEIL	Physique
	P. CASAL	Mécanique rationnelle et appliquée

...

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

G. GOUVERNET	Géologie appliquée
A. VISCONTI	Physique théorique
A. BLANCHARD	Mathématiques générales
M. DUSSARDIER	Physiologie animale
P. QUEZEL	Botanique
E. CRAUSSE	Physique (Avignon)
A. JULG	Chimie théorique
Mme S. TAXY	Géologie historique
M. F. TESSIER	Géologie générale
Mme M.L. FURNESTIN	Biologie animale
MM. M. BERTRAND	Chimie
J. TROMPETTE	Physique
M. LAFFITTE	Chimie
R. FRAISSE	Mathématiques
Mme C. BLANCHARD	Mathématiques
MM. R. NEGRE	Biologie végétale
R. COULON	Physique
R. KERN	Minéralogie
L. SIDERIADES	Physique
J.M. SURZUR	Chimie organique
H. CHANTREL	Physique de l'espace
J. SOUGY	Géologie
J. HERVE	Electronique
H. BODOT	Chimie
J. CHOUTEAU	Physiologie animale
R. PHILIP	Physique
L. CAPELLA	Minéralogie
P. BILLARD	Mathématiques
M. BONNEAU	Mathématiques
J.C. TRAYNARD	Chimie industrielle
Mle C. CLARION	Mécanique des fluides

...

MM.	A. PONS	Botanique
	A. GIRARDIE	Zoologie
	J.C. MAIRE	Chimie
	M. SIMON	Physiologie animale
	J. MANDELBROJT	Physique
	J.P. DAVID	Physique
	M. BIZOUARD	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	R. AMAR	Zoologie
	L. DEVEZE	Biologie marine
	F. BOREL	Techniques mathématiques de la physique
Mle	R. CHANDEBOIS	Biologie animale
M.	H. GUENOCHE	Mathématiques appliquées
Mme	F. PECAUT	Mathématiques (Avignon)
M.	J. HENNEQUIN	Electronique
Mle	S. GUEIRARD	Pétrographie
MM.	C. FEUGEAS	Chimie
	J. CABANE	Chimie
	G. RASIGNI	Physique
	S. COMBET	Chimie
	R. GARRON	Physique expérimentale
	M. CADILHAC	Physique
	B. WAEGELL	Chimie
	G. MARCHIS-MOUREN	Chimie biologique

...

MM.	F. HALBWACHS	Physique (Avignon)
	R. PETIT	Physique
	M. HUGON	Psycho-physiologie
Mle	M. PICHENOT	Biologie végétale
MM.	M. GILLET	Physique
	J.P. BOGGERO	Chimie (Avignon)
	L. SARDA	Biochimie
	C. ROMAN	Physiologie animale
	A. GILLET	Mathématiques
	S. MARTINUZZI	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	H. PATIN	Chimie
	J. CRESP	Biologie animale
	M. BENARROCHE	Physique
	H. TACHOIRE	Chimie
	E. VINCENT	Chimie
	L. VICENTE	Biologie animale
	J. MANUCEAU	Mathématiques
	R. GUERMEUR	Physique
	M. DELAAGE	Biochimie
Mle	F. CATZIGRAS	Géologie
Mme	M. SIRUGUE	Physique
MM.	H. HERDY	Physique
	L. PUJOL	Chimie
	A. LAVAGNE	Biologie végétale
	J. GIUDICELLI	Biologie animale
	M. FOUGEREAU	Biochimie
	G. NOAT	Physiologie végétale
	R. BOUDET	Mathématiques

...

MM. R. STREIFF	Chimie
J.P. BELAÏCH	Microbiologie
P. NEVILLE	Biologie végétale
J.P. SOUBLIN	Mathématiques
Mme S. DELACHE	Mathématiques

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. G. FARDOUX	Mathématiques
B. MORIN	Mathématiques
B. BALLET	Mathématiques (Avignon)

" TIBURON, DIT LE GARCON. REQUINE "

E. HEMINGWAY (Le viel homme et la mer)

Cette thèse a été réalisée entre I966 et I97I avec la collaboration et le financement du CERM (RIOM), du Laboratoire de Chimie-Toxicologie et du Laboratoire de Biologie animale-Pharmacodynamie de l'UER des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de GRENOBLE, du Laboratoire de Chimie organique A et du Centre de Calcul de l'UER Sciences St-Jérôme de MARSEILLE, des Laboratoires LEURQUIN et de la Société DROIT et PHARMACIE.

Nous tenons à remercier tout particulièrement Monsieur R.Y. MAUVERNAY et Monsieur le Professeur DUCHÊNE MARULLAZ grâce à qui ce travail a été entrepris ainsi que Monsieur le Professeur METZGER et Monsieur le Professeur BOUCHERLE qui nous ont permis de poursuivre et de terminer notre tâche.

Enfin, nos remerciements s'adressent à tous ceux qui ont bien voulu juger ce travail et nous apporter une aide toujours précieuse.

PLAN GENERAL

- BUT DE L'ETUDE ; HYPOTHESES INITIALES p. 3

- I° PARTIE : Matières premières et Chimie préparative

Chapitre I	:	Produits fournis	p. I4
Chapitre II	:	Divers	p. I7
Chapitre III	:	Esters acétiques d'aminoalcools et composés apparentés	p. 24
Chapitre IV	:	Benzilates	p. 33
Chapitre V	:	Aminoéthers dérivés de la phényléthylamine	p. 78
Chapitre VI	:	Conclusions de la partie chimique	p. I05
Chapitre VII	:	Bibliographie de la partie chimique	p. II0

- II° PARTIE : Résultats pharmacologiques

Chapitre I : Méthodologies P. II4

A. Principes généraux de l'emploi des organes isolés dans l'étude des récepteurs p. II5

B. Description de la technique utilisée p.I28

../..

Chapitre II : Résultats expérimentaux p. I44

A. Types de produits étudiés p. I45

B. Valeurs des indices p. I54

C. Remarques p. I67

Chapitre III : Conclusions de la partie pharmacologique p. I75

Chapitre IV : Bibliographie de la partie pharmacologique p. I76

- III° PARTIE : Relations structure-activité

Chapitre I : Difficultés posées par la pratique de la synthèse dirigée p. I79

Chapitre II : Variations par zones p. I80

A. Modifications de la fonction amine p. I8I

B. Substitutions de la chaîne centrale p. I9?

C. Variations du groupement acétyle p. 20I

Chapitre III : Recherche d'une approche générale p. 2II

Chapitre IV : Bibliographie de la 3° partie p. 240

CONCLUSIONS p. 243

BUT DE L'ETUDE ; HYPOTHESES INITIALES

I - GENERALITES

Lorsque nous avons commencé notre thèse, un ouvrage (1) et un article récents (2) faisaient le point des nombreuses publications concernant les relations structure-activité dans le domaine muscarinique.

A la même époque, nous avions été très frappés par la nouveauté de certaines approches :

I°/- BELLEAU (3) (4) venait de proposer la théorie des modifications de conformation, mais il semblait alors que les arguments pharmacologiques qu'il retenait étaient un peu fragiles. En particulier, rien ne permettait d'affirmer l'analogie Récepteur muscarinique - acétylcholinestérase.

2°/- C. HANSCH (5) avait à son actif plusieurs corrélations toutefois, notre impression était qu'une telle méthode serait mineure en pharmacologie spécifique et notamment dans le domaine des récepteurs.

3°/- E.J. ARIENS (6) avait publié " Molecular Pharmacology deux ans plus tôt et y avait dressé le bilan des travaux de son groupe dans le domaine muscarinique.

Trois aspects semblaient à retenir :

a)- Les méthodes pharmacologiques avaient été standardisées (détermination sur jéjunum de rat de l'activité intrinsèque et de l'affinité : α , pD_2 , pA_2 , pD_2') *

b)- L'influence des changements de structure avait été étudiée d'une façon très méthodique selon un système de " variations par zones "

c)- On avait recherché le passage des agonistes aux antagonistes sur plusieurs séries assez complètes.

La tendance illustrée par ARIENS a été le point de départ de notre thèse pour des raisons diverses :

a)- Contraintes personnelles : Les méthodolcgies utilisées étaient faciles à aborder, en outre l'abondance des travaux

* L'activité intrinsèque représente la capacité d'un médicament à produire un stimulus, alors que l'affinité est sa capacité à se fixer sur un récepteur (Voir 2° Partie).

...

expérimentaux pouvait faire considérer cette voie comme assez sure.

b)- Intérêt pratique : pans l'exemple retenu (Récepteur muscarinique : agonistes et antagonistes), la signification des indices d'affinité est proche de plusieurs actions pharmacodynamiques classiques et nous avons pensé que l'amélioration des relations structure-activité pourrait avoir des répercussions pratiques susceptibles d'éveiller l'attention.

c)- Intérêt théorique : α) Pour saisissants que fussent les résultats de l'école d'ARIENS, les hypothèses qu'ils suscitaient paraissaient parfois fragiles. Nous avons voulu tester ces hypothèses et en connaître les limites. En particulier, il semblait essentiel de savoir si les " variations par zones " avaient ou non une portée générale. Pouvait-on tirer des enseignements prévisionnels des relations établies ?

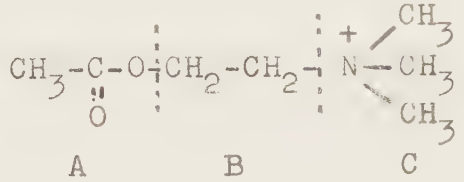
β) La qualité des résultats pharmacologiques accessibles par les méthodes de référence permettait d'espérer des approches quantitatives non dénuées de signification.

...

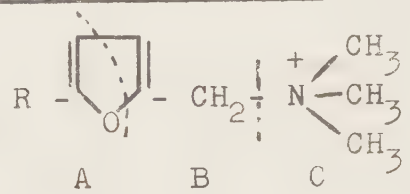
II - SERIES ETUDIEES PAR ARIENS

Nous rappellerons que les principaux travaux de l'école d'ARIENS, dans le domaine muscarinique, portent sur les cinq séries suivantes :

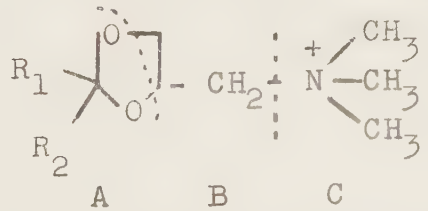
1)- Série de l'acétylcholine (6) (7) (8) (9)



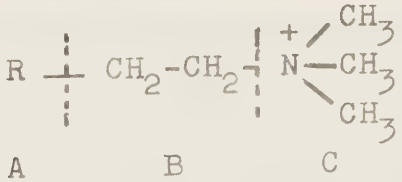
2)- Série du furthrétonium (6) (7)



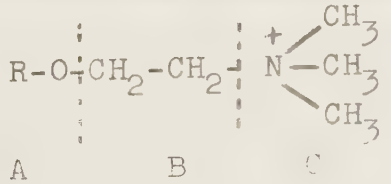
3)- Série des dioxolanes (6) (10)



4)- Série des alkyltriméthylammoniums (6) (7)



5)- Série des alkoxyéthyltriméthylammoniums (6) (7)



...

Dans ces séries les substitutions touchent principalement les zones A et C et parfois la zone B.

D'une façon générale des variations structurales homologues produisent des effets semblables dans toutes les séries. Si bien que l'on peut décrire l'ensemble des résultats comme suit :

I°/- Variations sur la fonction amine (zone C).

On considère comme à peu près certain que le groupement ammonium échange avec le récepteur une liaison électrostatique.

Dans le cas des agonistes, l'affinité la plus élevée correspond au groupement triméthylammonium. L'introduction de substituants plus volumineux diminue l'activité intrinsèque et l'affinité, jusqu'au moment où l'on passe aux antagonistes. Les amines tertiaires ne sont jamais que de faibles agonistes.

Dans le cas des antagonistes, il peut arriver que les amines tertiaires soient plus actives que les ammoniums quaternaires. Quoi qu'il en soit, de nombreux autres groupements peuvent être plus actifs que la fonction triméthylammonium. Pourtant, lorsqu'on substitue l'azote par des groupements très volumineux, il peut apparaître une affinité non spécifique, notamment dans les dérivés amines III.

2°/- Variations de la chaîne centrale (zone B)

Dans la série de l'acétylcholine, les agonistes les plus actifs possèdent une chaîne centrale éthyle non substituée. Les substituants méthyle en α de l'amine affectent peu l'activité des agonistes, par contre en position β la présence d'un substituant méthyle conduit à deux isomères dont l'un conserve à peu près l'affinité de l'acétylcholine alors que l'affinité de l'autre est nettement plus faible.

Dans le cas des antagonistes (benzilylcholine par exemple) les substitutions de la chaîne centrale en β de l'amine sont bien moins influentes (les deux isomères β méthylés de la benzilylcholine ont des affinités comparables).

../..

3°/- Transformations du groupe ester acétique de l'acétyl - choline (zone A).

La fonction ester contribue à l'affinité mais n'est pas essentielle pour l'activité intrinsèque, par contre la substitution du méthyle par un groupement plus volumineux peut annuler l'activité intrinsèque.

Il existe des agonistes ne possédant pas de fonction ester et néanmoins doués d'une forte affinité : muscarine, muscarone, méthylfurthrétonium, méthyldilvasène, etc.

Quel que soit le thème central, l'introduction dans la zone A de substituants de plus en plus volumineux permet d'obtenir successivement des agonistes partiels, puis des antagonistes. La présence de cycles et noyaux conduit à des dérivés de forte affinité. Lorsqu'il existe un carbone asymétrique dans cette région de la molécule, les isomères optiques possèdent alors des activités très différentes.

III - BUTS

A partir de la trame précédente, nous avons poursuivi trois objectifs dans notre travail :

A Etudier les difficultés que pose la pratique de la synthèse dirigée

B Approfondir le concept de " variations par zones "

a)- contrôler les variations définies par ARIENS sur des séries différentes ;

b)- explorer certaines " zones " peu étudiées.

C Envisager une approche globale

Paradoxalement, ce sont les préliminaires qui ont constitué l'élément le plus long de nos activités. Nous avons du obtenir (et souvent préparer) 80 molécules, puis les essayer. C'est seulement après qu'il a été possible de s'intéresser aux relations structure-activité.

BIBLIOGRAPHIE

I R.B. BARLOW (I964) Introduction to chemical pharmacology (Methuen)

2 A. BEBBINGTON et R.W. BRIMBLECOMBE (I965) Adv. Drug Res. ,2 , p. I43.

3 B. BELLEAU (I964) J. Med. Chem. 7 , p. 776.

4 B. BELLEAU (I965) Adv. Drug Res.,2 , p.89.

5 C. HANSCH (I967) Ann.Rep. Med. chem. I966, p.347

6 E.J. ARIENS (I964) Molecular pharmacology (Academic Press)

7 E.J. ARIENS et A.M. SIMONIS (I967) Ann. N.Y. Acad. Sci., 144, p. 842

8 B.W.J. ELLENBROEK, R.J.F. NIVARD, J.M. VAN ROSSUM, E.J.ARIENS (I965) J.Pharm.Pharmacol.,17, p.393.

9 E.J. ARIENS (I966) Adv. Drug. Res., 3, p. 237.

I^{ère} PARTIE

Ière P A R T I E

MATIERES PREMIERES ET CHIMIE PREPARATIVE

INTRODUCTION

Nous avons utilisé en pharmacologie des molécules appartenant à des séries chimiques différentes.

Une partie des molécules nous a été fournie par l'industrie pharmaceutique * : nous donnerons les références bibliographiques les concernant dans un premier chapitre mais nous ne décrirons pas les méthodes de préparation puisque nous n'avons pas effectué ce travail.

Nous avons préparé nous-mêmes les autres molécules,** le plus souvent sans difficulté, les préparations seront alors exposées rapidement (Chapitres II et III).

Lorsqu'un problème chimique s'est posé, nous nous sommes efforcés de le décrire en détail (chapitre IV : Benzilates et Chapitre V : Dérivés de la phényléthylamine).

* CERM - RIOM 63

** Ces préparations ont été effectuées dans le laboratoire de chimie et toxicologie - UER Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de GRENOBLE.

Remarques préliminaires :

. Les points de fusion ont été déterminés soit au bloc de Maquenne (Ma) soit en tubes capillaires à l'aide d'un appareil optique Mettler (Me). Dans ce cas nous avons utilisé deux vitesses de chauffe : I0°/minute (Me 10) et 2°/minute (Me 2) ;

. Les microanalyses des produits nouveaux ont été effectuées par le laboratoire du CNRS de Thiais et de Lyon dont nous remercions le personnel pour son obligeance ;

. Les spectres Infra Rouge sont enregistrés à l'aide d'un appareil Beckman IR 8 ;

. Les spectres RMN ✱ sont obtenus au VARIAN I00

Symboles non conventionnels utilisés :

Ø = phényle

✱ Nous remercions Mademoiselle BERGER (Laboratoire de Chimie Organique A - Fac. Sciences Marseille St-Jérôme) qui a réalisé ces déterminations.

CHAPITRE I

PRODUITS FOURNIS

Les produits cités dans ce chapitre sont décrits dans des brevets du CERM (1) (2) (3) (4).

La formule des produits utilisés est donnée dans les tableaux I, II, III, IV.

TABLEAU I : $\emptyset\text{-}CH(O\text{-}CH_3)\text{-}CH_2\text{-}NR_2$

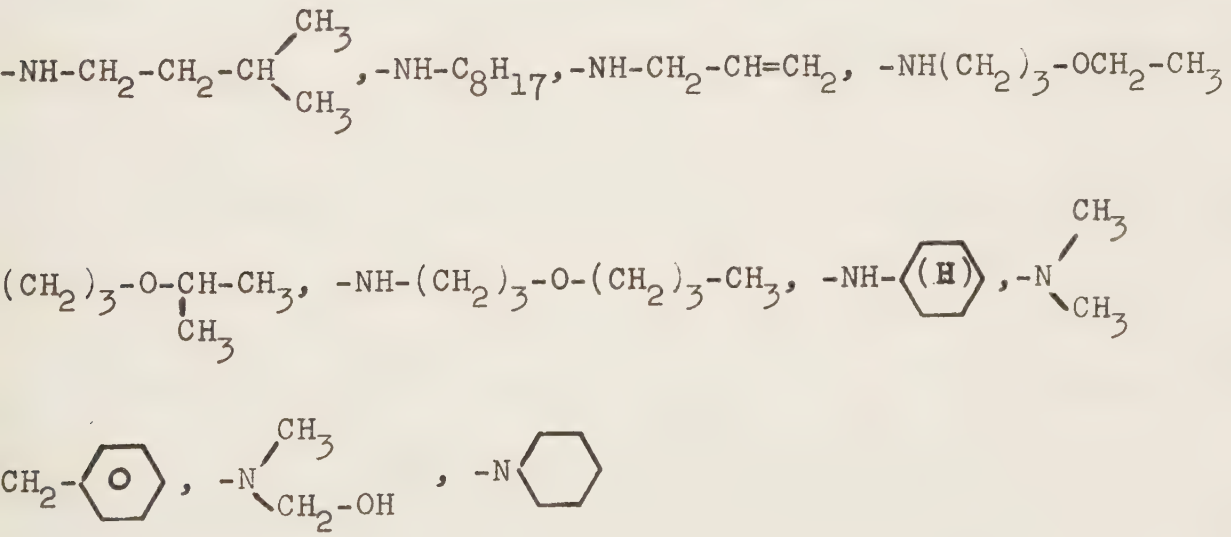
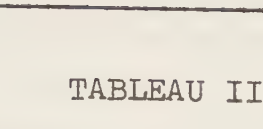


TABLEAU II : 

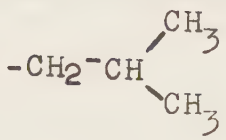
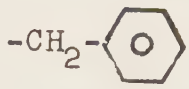
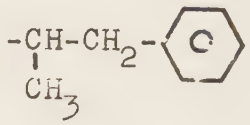
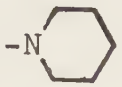
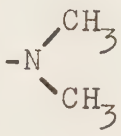
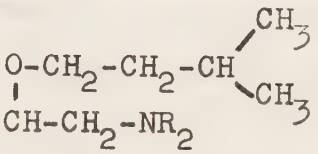
R' = 	$-C_2H_5$		
NR_2 =			

TABLEAU III : 

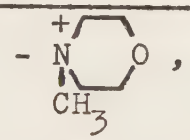
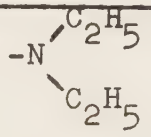
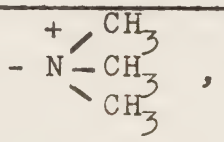
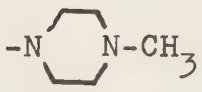
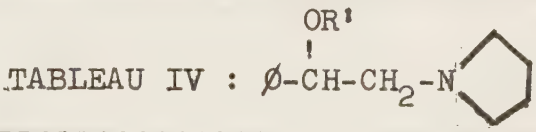
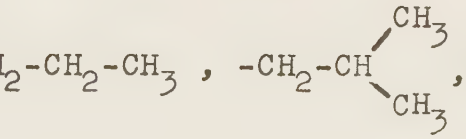
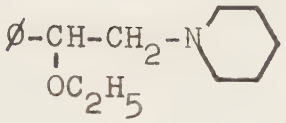
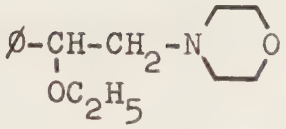
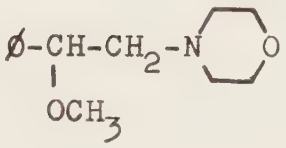
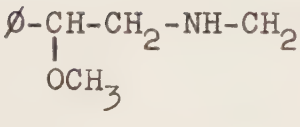
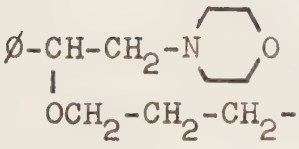
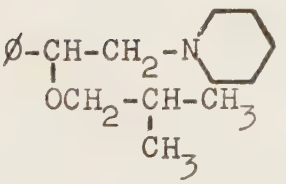
NR_2 = ,  ,  ,  , , 

TABLEAU IV : 

R' = $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$, 

Certains des produits décrits dans les brevets de référence ont été préparés par d'autres auteurs et nous avons relevé dans la bibliographie plusieurs divergences de point de fusion :

	CERM	BIBLIOGRAPHIE
	E_{10} = I45-6° F HCl=I37°	E_{10} = I34-6° E_{19} = I53° F HCl=I5I-2° (Kaye et Kogon) (5)
	E_{12} = I6I° F HCl=I85-7°	E_{9} = I35-I47° F HCl= 208-209° (Kaye et Kogon) (5)
	E_{10} = I46-7° F HCl=I73-5°	E_{15} = I55-6° F HCl=208,5-209° (Kaye et Kogon) (5)
	E_{13}=I90° F HCl =I7I°	E_{21} = I96-202° F HCl= I97° (Kaye et Kogon) (5)
	E_{13} = I66° F HCl=I35°	F HCl = I7I-I73,5° (Dall'Asta et Pedrazzoli) (6)
	E_{14} = I65° F HCl=I36°	F HCl = I42-I44° (Dall'Asta et Pedrazzoli) (6)

L'un des buts de notre travail chimique sera d'expliquer ces divergences. (cf. chapitre V)

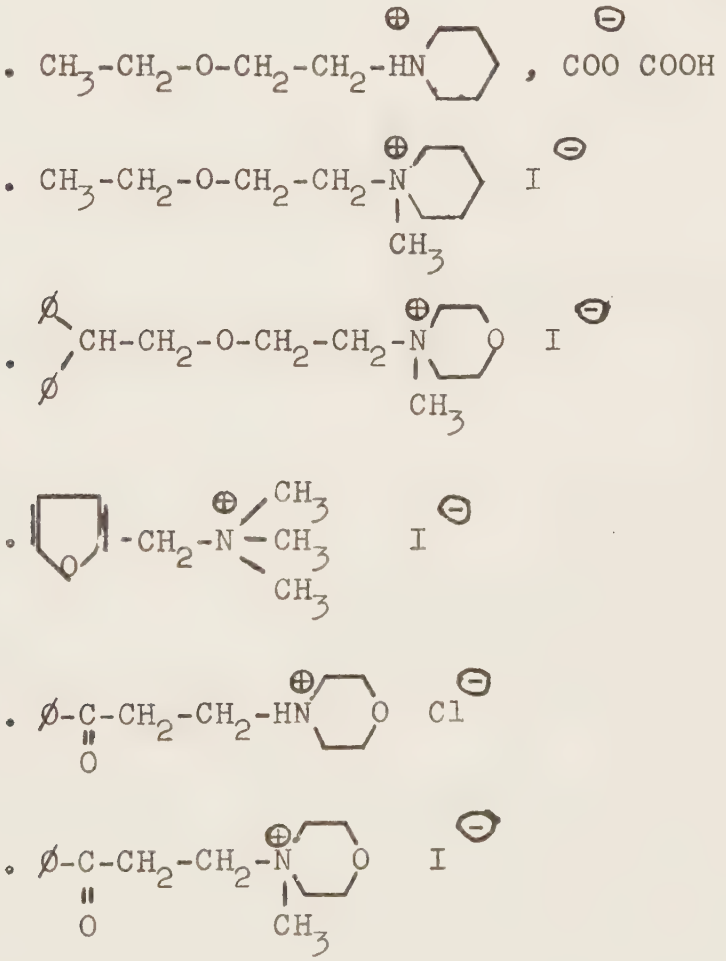
../..

CHAPITRE II

DIVERS

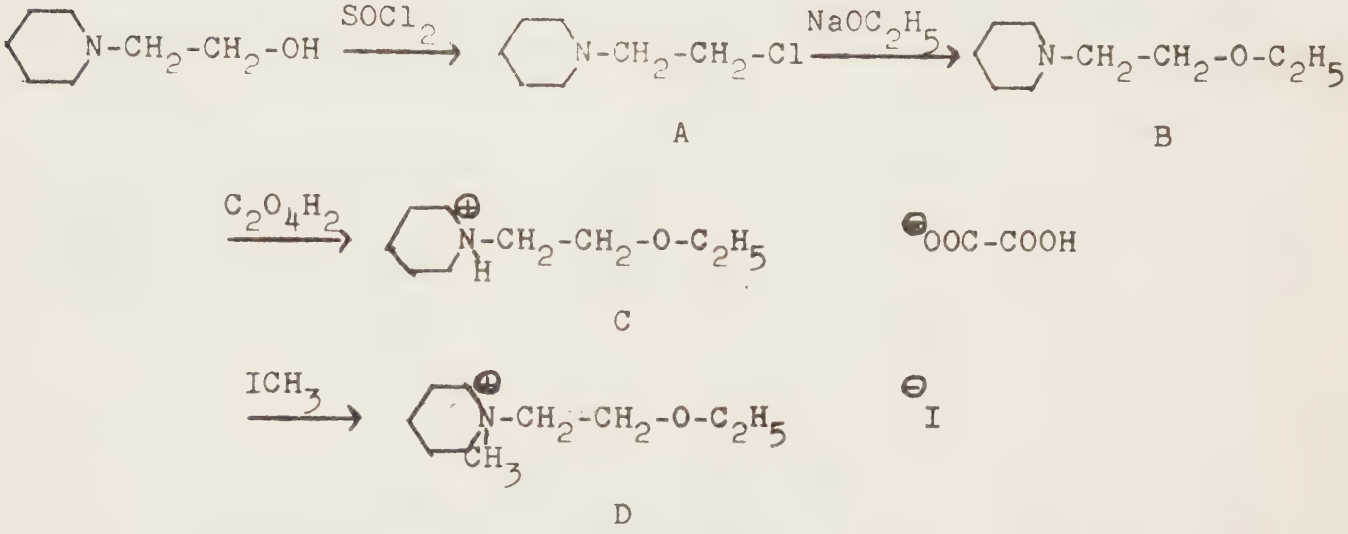
I - GENERALITES

Nous étudierons, dans ce chapitre, la préparation de quelques dérivés qui ne présentent pratiquement aucune parenté chimique :

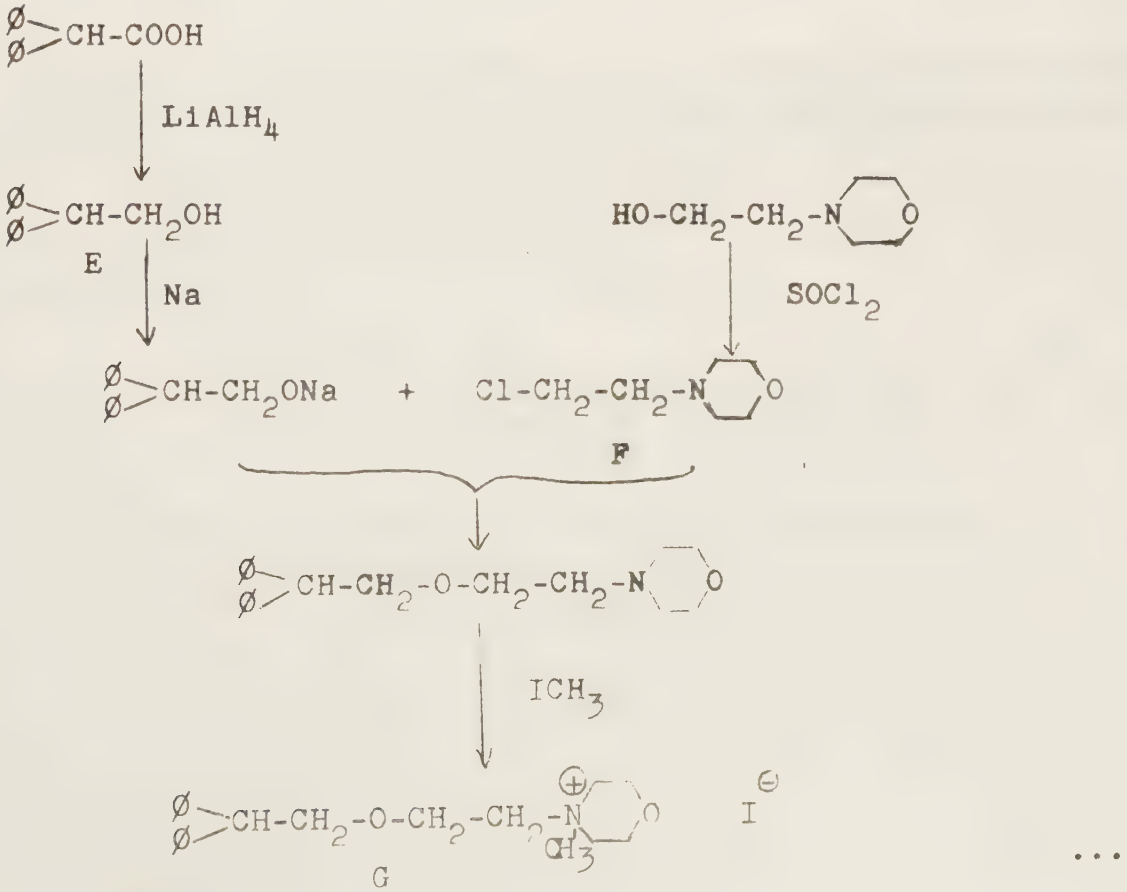


II - PRINCIPES DES PREPARATIONS

I° - Préparation de l'oxalate d'(éthoxy-2'éthyl)-I pipéridine et de l'iodure d'(éthoxy-2'éthyl)-I, méthyl-I pipéridinium (7) :



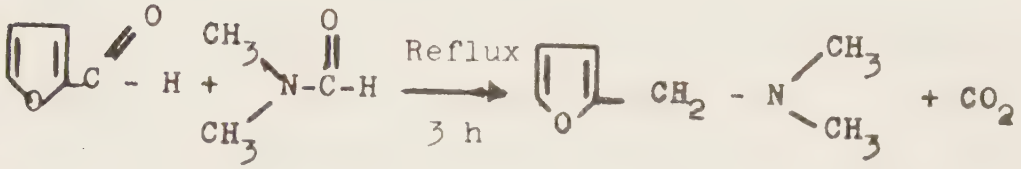
2° - Préparation de l'iodure de N(diphényl-2",2" éthoxy)-2'éthyl, N méthyl morpholinium (8)(9)(IO)(II)

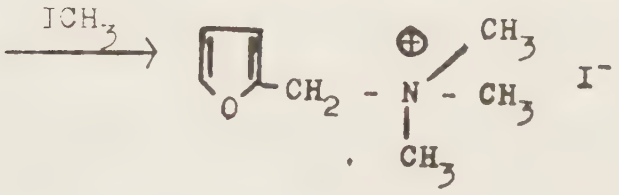


...

3°/- Préparation de l'iodure de triméthylammonio-2 méthyl-2 furanne (Furthrétonium)

Nous avons utilisé la méthode décrite par **WEILMUNSTER** et **JORDAN** (12), dont le principe est le suivant :

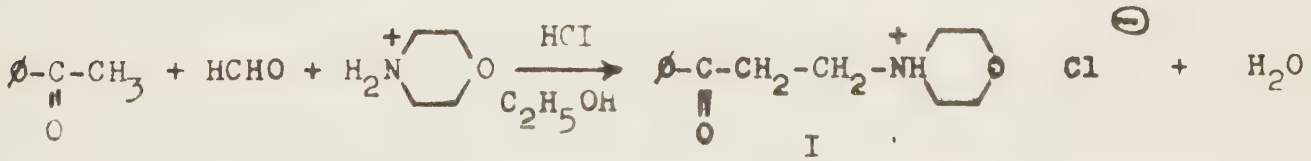




H

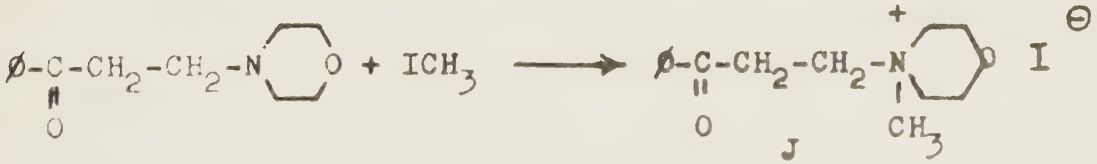
4°/- Préparation du chlorhydrate de β -(4-morpholinyl) propiophénone et de l'iodure de β -[4-(méthyl-4) morpholinium] propiophénone. (I3a) (I3b) (I3c)

La synthèse de l'amine tertiaire est réalisée par la méthode de MANNICH selon la technique décrite par A. BOUCHERLE et Coll. (I3 a).



I

Après extraction de la base on **prépare l'iodométhylate**



J

III - TECHNIQUES EXPERIMENTALES

. Préparation du chlorhydrate de (chloro-2'éthyl)-I pipéridine (A)

Dans 50 cm^3 de benzène, on verse 0,I M d'amino-alcool puis 0,I2 M de chlorure de thionyle. Après chauffage à reflux pendant 2 heures, on élimine sous vide le benzène et le chlorure de thionyle en excès.

Le produit brut est recristallisé dans l'alcool éther.

Rendement : 73 %

Ce produit fond aux environs de 200° (Ma), (F peu net).

L'analyse donne les résultats suivants :

CI% th = I9.30 tr = I9.I2

. Préparation de l'(éthoxy-2'éthyl)-I pipéridine (B)

Dans 25 cm^3 d'éthanol on ajoute par petites quantités 0,05 Atome gramme de sodium, puis on introduit le dérivé précédent (0,025 M).

L'ensemble est porté à reflux pendant six heures.

On refroidit et on élimine la fraction solide par filtration. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est extrait à l'éther et on évapore à nouveau.

. Préparation de l'oxalate de l'(éthoxy-2'-éthyl)-I pipéridine (C)

Une fraction du résidu précédent est traitée par une solution d'acide oxalique dans l'éthanol. L'oxalate précipite par addition d'éther. Il fond à I00° (Ma).
R = 46 % (à partir de A).

On mesure la masse moléculaire par Acidimétrie (le point d'équivalence est déterminé au pH mètre).

M:th = 247 , tr = 250,5

L'analyse donne les résultats suivants :

	C	H	N
th =	53,44	8,50	5,66
tr =	53,60	8,62	5,82

...

. Préparation de l'iodure d'(éthoxy-2' éthyl)-I méthyl-I pipéridinium (D)

La solution alcoolique de N éthoxyéthylpipéridine (0,025 M) est traitée par un excès d'iodure de méthyle (0,I M) et on isole après 24 heures des cristaux jaune sale qui sont recristallisés dans un mélange d'alcool/éther.

Point de fusion = I09° (Ma)

Rendement (à partir du chlorhydrate de dérivé aminohalogéné) = 40 %.

L'analyse donne les résultats suivants :

I % th = 42,50 tr = 42,20

Ce dérivé a été décrit par Abramson et Coll. (7) F = I08°5 - I09°5.

. Préparation du diphényl éthanol (E)

On emploie la technique décrite par R.F. NYSTROM et W.G. BROWN (8) en opérant sur 0,I M d'acide diphénylacétique.

L'extraction est pratiquée comme suit :

On isole la phase éthérée et on lave la phase aqueuse par 2 fois I00 cm^3 d'éther. Les fractions éthérées sont réunies et traitées par une solution aqueuse de carbonate de soude. L'éther est lavé avec un peu d'eau, séché sur Na_2SO_4 et évaporé sous vide.

R = 58 % F = 58° (Ma)

Selon J.H.BIEL, H.L.FRIEDMAN, H.A.LEISER and E.P.SPREGELER (9)

R = 77 % F = 58 - 59°

. Préparation du chlorhydrate de N (chloro-2' éthyl) morpholine (F)

On traite à reflux pendant 2 h. dans I00 cm^3 de benzène 0,I M de N (hydroxy-2' éthyl) morpholine et 0,I5 M de chlorure de thionyle.

Le benzène et le chlorure de thionyle en excès sont évaporés sous vide.

...

Le produit brut est recristallisé dans un mélange alcool/ éther.

F = I86° (Kofler) R = 90 %

Selon A. LESPAGNOL et Coll. (IO) F = I84°

. Extraction de la N (chloro-2'éthyl) morpholine

Le dérivé précédent (0,04 M) est dissous dans de l'eau.

Il est traité par une solution de carbonate de soude et on l'extrait à l'éther.

Les fractions éthérées sont lavées à l'eau et séchées sur Na_2SO_4. On évapore l'éther sous vide et on reprend le résidu par quelques cm^3 de toluène.

. Préparation du N (diphényl-2", 2" éthoxy) -2'éthylmorpholine

Dans 30 cm^3 de to luène sec, on introduit 0,04 atome de Na. Après chauffage à reflux, on ajoute 0,04 M de diphényléthanol par petites quantités en I5 minutes. On chauffe à reflux jusqu'à dissolution complète de Na.

Le dérivé aminohalogéné précédent (0,04 M) est alors introduit en solution dans le toluène et on maintient 5 heures à reflux.

Le mélange est ensuite refroidi et filtré. Le filtrat est évaporé sous vide.

Le résidu d'évaporation est repris par de l'éther puis extrait par une solution chlorhydrique et à nouveau par de l'éther après alcalinisation.

L'extrait éthéré est lavé avec de l'eau, séché au sulfate de sodium et évaporé sous vide.

Le rendement en base brute est de 32 %.

. Préparation de l'iodure de N(diphényl-2",2"éthoxy)-2'éthylmorpholine (X) (G)

On traite 0,0I M de l'aminoéther dans 20 cm^3 d'éther par 0,02 M d'iodure de méthyle. On laisse 4 heures

(X) - Il est fait allusion à ce dérivé par B.V.FRANKO et J.K. FINNEGAN(II). Dans cet article la synthèse est attribuée à L.K.PAYNE et J.D.SMITH, toutefois ni les caractères du produit, ni sa méthode de préparation ne semblent répertoriées dans les Chemical Abstracts.

...

en contact. L'iodométhylate cristallise. On l'essore et on le lave à l'éther (R = 65 %) F = I49° (Ma)

L'analyse donne les résultats suivants :

	C	H	N	I
th	55,60	6,I8	3,09	28,02
tr	55,85	6,34	3,I9	27,70

. Préparation du Furthrétonium (H)

Nous avons obtenu un rendement de 36%. F = II6°

I % th = 47,50 tr = 46,95

Selon WEILMUNSTER et JORDAN(I2) F = II6-7° , R = 83 %

. Préparation du chlorhydrate de ß -(4-morpholinyl) propiophénone et de l'iodure de ß - [4-(méthyl-4) morpholinio] propiophénone. (I)(J)

Les caractéristiques expérimentales des préparations sont les suivantes :

a)- chlorhydrate[X] : R = 60%, F = I8I° (Me IO) I77(Me2) selon (I3b) F = I75-7° - Analyse CI% th = I3,90; tr =I3,78

b)- iodométhylate

0,OI M de chlorhydrate sont traités par le carbonate de soude en solution, après extraction par l'éther on évapore à sec et on reprend le résidu par 20 cm³ d'acétone. L'ensemble est porté à reflux pendant 2 h. en présence d'iodure de méthyle (0,03 M).

On évapore sous vide et on recristallise dans un mélange acétone - acétate d'éthyle.

R = 93 %

F = 227° (Me IO) 223° (Me2) selon (I3c) F=I96-8°

Analyse I% th = 35,I8 , tr = 35,65

X Ce corps a été préparé par Madame M. TRIVIN, que nous remercions.

...

CHAPITRE III

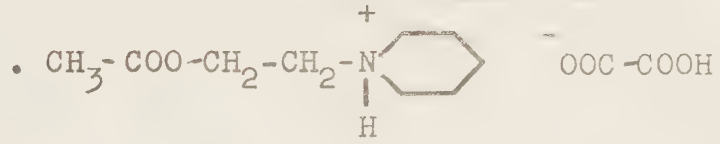
ESTERS ACETIQUES D'AMINOALCOOLS ET COMPOSES APPARENTES

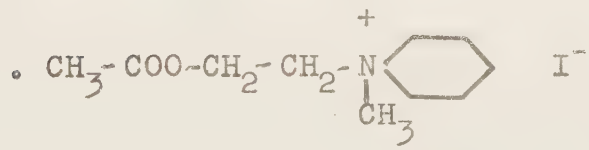
I - GENERALITES
II ACETATES D'AMINO ALCOOLS
III PHENYLACETATES D'AMINOALCOOLS
IV DIPHENYLACETATES D'AMINO ALCOOLS

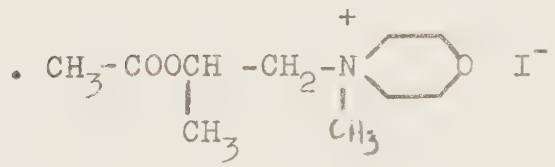
I - GENERALITES

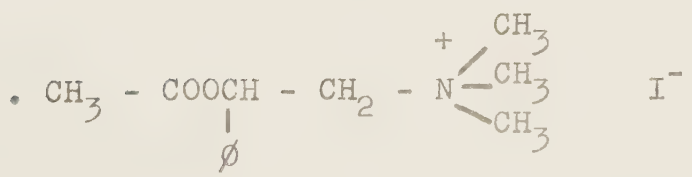
Dans un but purement pharmacologique, nous avons préparé les dérivés suivants :

I)- Esters acétiques proprement dits :



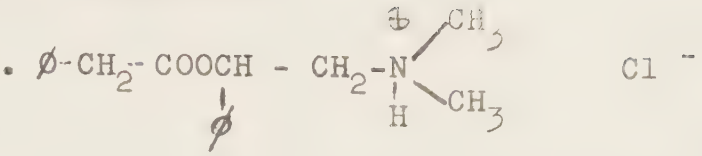


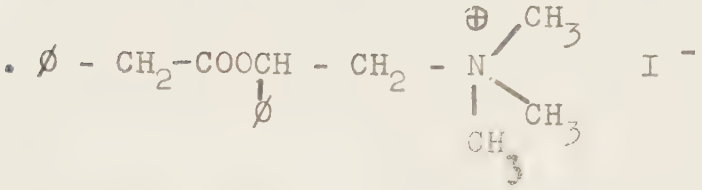




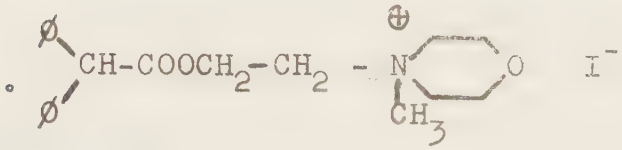
../..

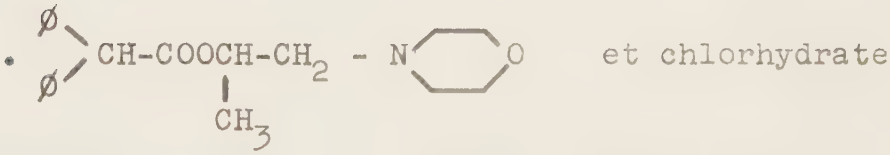
2)- Phénylacétates

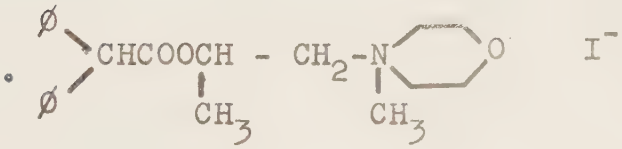




3)- Diphénylacétates





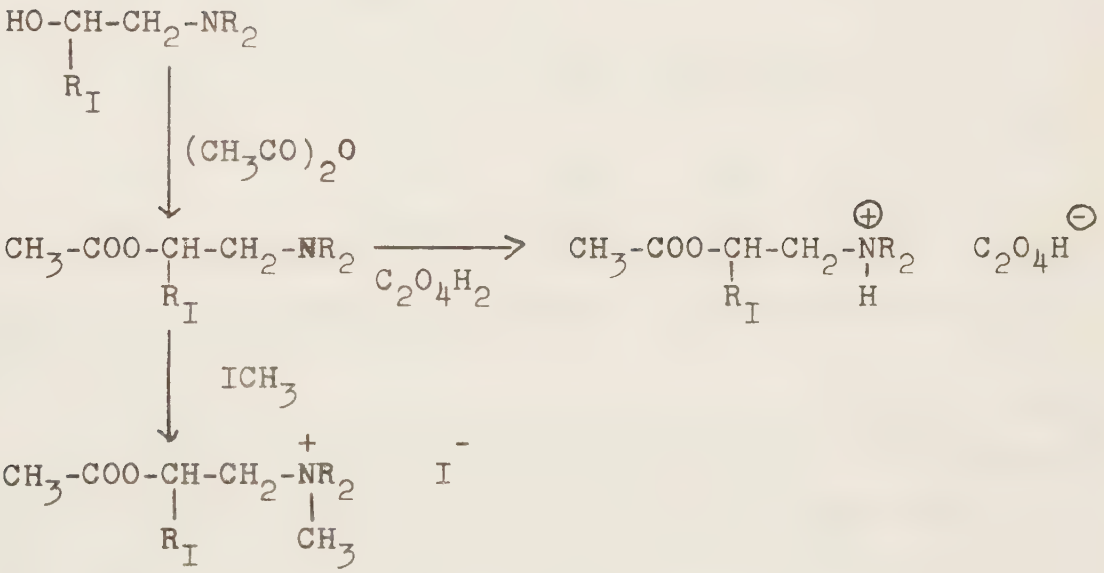


La préparation de ces dérivés, qui se résume à une simple réaction d'acylation suivie dans certains cas d'une iodométhylation, ne présenterait aucune difficulté s'il n'y avait un problème de séparation. Celui-ci serait sans doute assez facilement résolu par distillation. Travaillant sur de petites quantités ($<0,$ IM) nous n'avons pu avoir recours à ce procédé dans tous les cas. Il est à signaler que pour les diphénylacétates, le lavage du produit par l'éther de pétrole permet d'éliminer l'aminoalcool de départ.

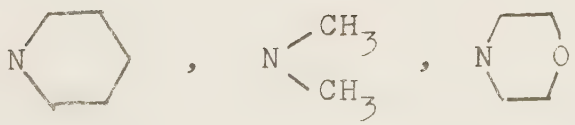
../..

II - ACETATES D'AMINO ALCOOLS

I - Principe des Préparations



R_I = H, CH_3, Ø

NR_2 = 

...

2 - Techniques expérimentales

. Préparation de l'(acétoxy-2'éthyl)-1 pipéridine

On chauffe à reflux pendant 4 heures 0,08 M de N pipéridyl éthanol et 0,I M d'anhydride acétique.

Après distillation, la fraction E_{17} = 96 - 99°est recueillie.

Rendement = 5I%

. Préparation de l'oxalate d'(acétoxy-2'éthyl)-1 pipéridine

Sous l'action d'une solution alcoolique d'acide oxalique en excès, le sel de l'aminoester précédent précipite par addition d'éther. On essore et on lave à l'éther. L'oxalate est recristallisé dans éthanol/éther (solvants secs)

Rendement = 49% F = 140° (Ma)

La masse moléculaire est mesurée par pH métrie

M : th = 26I tr = 265

L'analyse fournit les résultats suivants :

	C	H	N
th =	50,57	7,27	5,36
tr =	50,71	7,25	5,35

. Préparation de l'iodure de méthyl -1 (acétoxy-2'éthyl)-1 pipéridinium

L'(acétoxy-2'éthyl)-1 pipéridine (0,05 M) et l'iodure de méthyle (0,2 M) sont mis en solution dans 20 cm^3 de méthanol. On conserve 48 h. à température ambiante et on précipite par l'éther. Après recristallisation dans alcool/éther (solvants secs) on obtient le produit avec un rendement de 60% - F=109°(Ma)

Analyse I%

th = 40,60 tr = 40,30

Ce produit a été étudié par REID/HUNT et RENSCHAW (14)

../..

. Préparation de l'(acétoxy-2' propyl)-4 morpholine

On traite 0,I M de N(hydroxy-2' propyl) morpholine par un excès d'anhydride acétique (0,6 M). Après 10 heures de chauffage à reflux, on distille sous pression réduite.

Rendement = 80%.

. Préparation de l'iodure de méthyl-4 (acétoxy-2' propyl)-4 morpholinium

Dans un flacon rodé de 25 cm^3, on place 0,02 M du produit précédent et 0,06 M d'iodure de méthyle. Après chauffage au bain-marie à 50° pendant 3 heures, l'iodométhylate précipite par addition d'éthèr.

Il est recristallisé dans alcool/éther.

Rendement = 68% F = I87° (Ma)

L'analyse donne les résultats suivants :

I% th = 38,60 tr = 38,40

. Préparation de l'iodure de phényl-2', acétoxy-2' éthyl triméthylammonium

On chauffe à reflux pendant quatre heures 0,06 M de phényl-2', hydroxy-2' éthyl diméthylamine X et 0,I M d'anhydride acétique. Par distillation sous pression réduite, on recueille la fraction E_{12} = I28 - I32°.

Rendement = 80%

L'iodure de méthyle (0,08 M) et l'amino ester (0,02 M) précédent mis en solution dans I0 cm^3 d'éther sont laissés en contact à température ambiante pendant 24 heures.

On essore et on recristallise l'iodométhylate dans méthanol/éther (éviter toute élévation de température).

Rendement = 80%

F = I97° (Ma)

Les corps précédents ont été antérieurement préparés par TIFFENEAU et FÜHRER, qui donnent les caractéristiques suivantes :

Base E_{I5} = I35 - I40°

ICH_3 F = I94°

../..

X cf. prep. chapitre V

III PHENYLACETATES

Techniques expérimentales

. chlorhydrate de N (phénylacétoxy-2', phényl-2'éthyl) diméthyl-amine

Dans 20 cm^3 de benzène sont introduits 0,02 M de chlorure d'acide phénylacétique et 0,02 M de N (phényl-2', hydroxy-2' éthyl) N diméthylamine X.

Après un contact de 1 heure, le chlorhydrate est isolé par filtration et recristallisé dans l'alcool/éther.

Il fond à 179° (Ma)

Rendement = 91%

Analyse :

Cl % th = 11,00 tr = 10,88

. Iodure de N (phénylacétoxy-2' , phényl-2'éthyl) triméthylammonium

On extrait la base à partir du chlorhydrate précédent.

Dans 10 cm^3 de méthanol sont placés :

- aminoester..... 0,01 M
- iodure de méthyle... 0,02 M

Après 14 heures à 50°, l'iodométhylate cristallise par addition d'éther.

Le produit recristallisé est obtenu avec un rendement de 75%.

Il fond à 159° (Ma).

L'analyse donne les résultats suivants :

I% th = 28,90 tr = 28,80

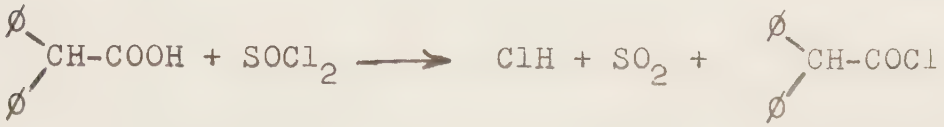
../..

X Voir la préparation de ce produit dans le chapitre V.

IV DIPHENYLACETATES D'AMINOALCOOLS

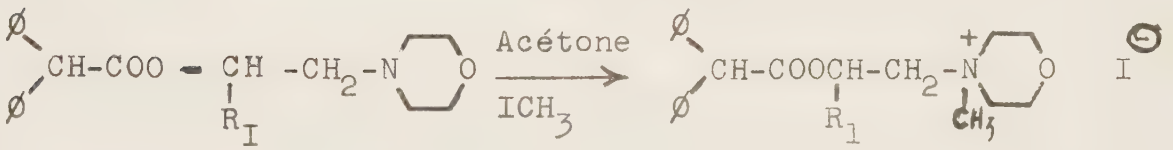
1) Généralités

Nous avons préparé les diphénylacétates de N(hydroxy-2' éthyl)morpholine et de N (hydroxy-2' propyl)morpholine à l'état de base, de chlorhydrate et d'iodométhylate, selon le schéma suivant :

A 

B

$R_1 = H, CH_3$

C 

2) Technique

a)- L'acide diphénylacétique (0,1 M) est dissous dans du benzène sec (100 cm^3) et le chlorure de thionyle (0, 12 M) est introduit par petites quantités.

On porte à reflux pendant une heure et on chasse le benzène et le chlorure de thionyle en excès sous vide. Le résidu d'évaporation cristallise lorsqu'on le triture avec un peu d'éther de pétrole.

Il est essoré sur Büchner.

Rendement = 80%

F = 57°

../..

b)-Le chlorure d'acide diphénylacétique (0,1 M) et l'amino-alcool (0,1 M) sont mis en solution dans le benzène sec (100 cm^3). Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures puis le benzène est évaporé sous vide. On obtient un résidu pâteux qui peut cristalliser par trituration dans l'éther mais qui est impur.

On déplace la base du chlorhydrate précédent par une solution de carbonate de sodium et on extrait par l'éther. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous vide. Le diphénylacétate cristallise à l'état de base par trituration avec un peu d'éther de pétrole. On le purifie par dissolution dans l'alcool et précipitation par l'eau.

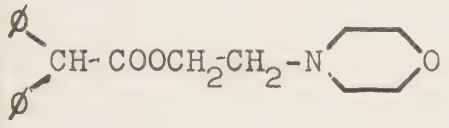
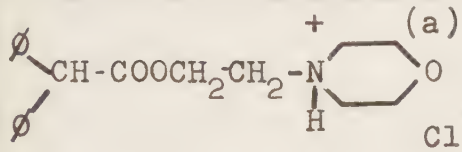
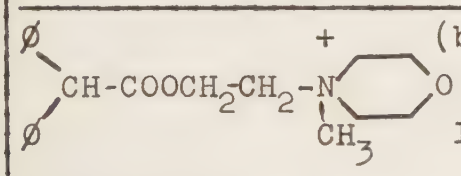
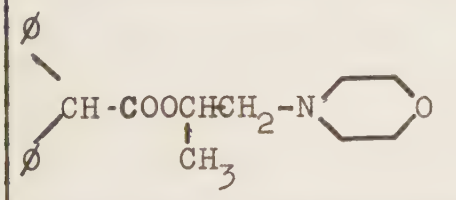
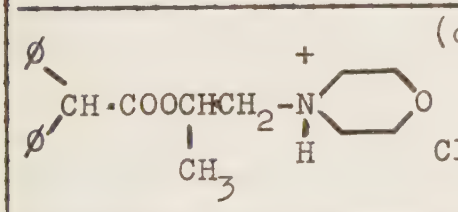
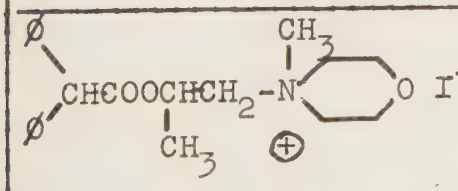
Le chlorhydrate est obtenu en traitant la base en solution dans l'éther sec par de l'éther sec saturé de gaz chlorhydrique Il est purifié par lavage à l'éther et recristallisé dans l'alcool/éther.

c)- L'iodométhylation est réalisée avec un bon rendement en portant à reflux dans l'acétone (50 cm^3) la base(0,02 M)et l'iodure de méthyle(0,04 M)pendant trois heures. On essore après refroidissement et on recristallise dans l'alcool/éther (solvants secs).

3) Description des dérivés préparés.

Le tableau suivant indique les circonstances particulières de chaque préparation et les caractéristiques des dérivés obtenus.

../..

Formules	F (Me2)	Solvants de cristallisation	Rendement %	Analyse
	50°	éthanol eau	86	Masse moléculaire anhydrotitrimètrie th = 325 tr = 326
 (a)	I36-I39°	éthanol éther	85	chlore % th = 9,83 tr = 9,69
 (b)	I69°	éthanol éther	95	C H N I th=53,96 5,57 3,00 27,I9 tr=52,87 5,46 2,96 26,95
	49°	éthanol eau	84	Masse moléculaire anhydrotitrimètrie th = 339 tr = 337
 (c)	208°	éthanol éther	90	chlore % th = 9,42 tr = 9,48
	206°	éthanol éther	95	C H N I th=54,88 5,82 2,9I 26,4 tr=54,97 5,90 2,88 26,42

a - F = I37,5 - I38° L.C. CHENEY et W.G.BYWATER (16)

b - s'altère dans des conditions normales de conservation en donnant une gomme brunâtre.
L'iode est dosé immédiatement après préparation alors que les autres éléments sont appréciés après 15 jours à 1 mois.

c - F = 2I4,5 - 2I5° (16)

CHAPITRE IV

[illegible]

I - GENERALITES

II - PREPARATION DES AMINOALCOOLS DE DEPART

III - PREPARATION DES DERIVES HALOGENES

IV - PREPARATION DES BENZILATES D'AMINES II ou III

V - PREPARATION DES BENZILATES D'AMMONIUMS QUATERNAIRES

VI - DETERMINATION DES STRUCTURES

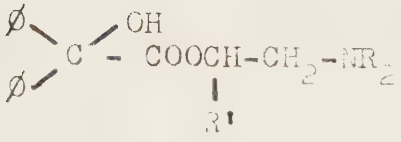
A RMN

B IR

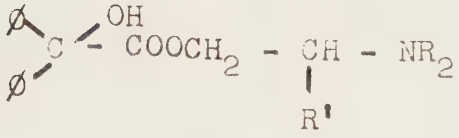
VII - CONCLUSION

I GENERALITES

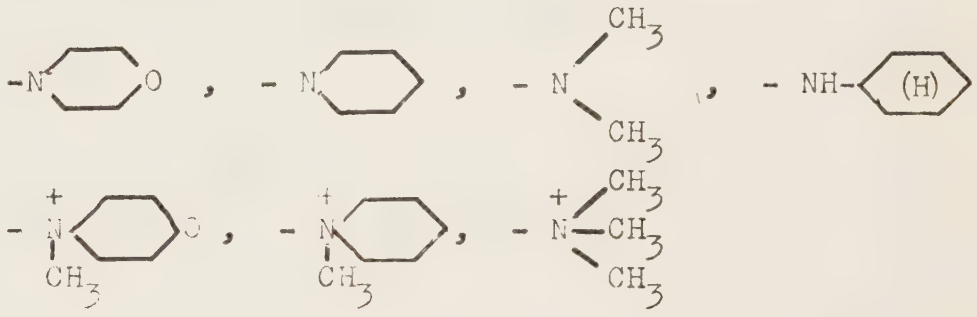
Nous avons préparé les benzilates de formules :



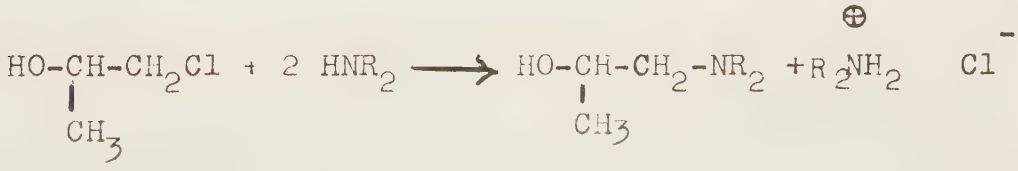
et certains de leurs isomères

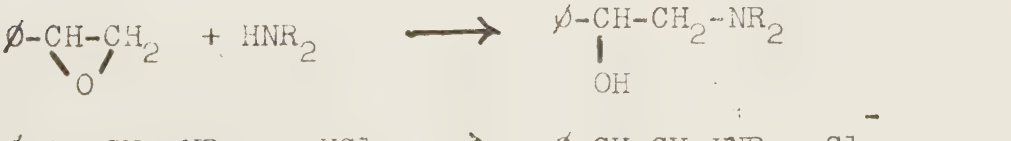


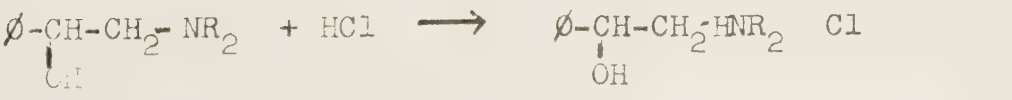
$R' = H , CH_3 , C_6H_5$

$NR_2 =$ 

Le schéma général des préparations comporte les réactions suivantes :

IA 

ou IB 



../..

II $HO-\underset{R'}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}HR_2,\ Cl^- + SOCl_2 \longrightarrow Cl\underset{R'}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}HR_2, Cl^- + SO_2 + ClH$

$Cl\underset{R'}{CH}-CH_2NHR_2,\ Cl^- + CO_3Na_2 \longrightarrow 2\ ClNa + CO_3H_2 + Cl\underset{R'}{CH}-CH_2NR_2$

extrait par l'éther

III$_A$ $Cl-\underset{R'}{CH}-CH_2-NR_2 + \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COOH \xrightarrow[\text{Reflux}]{(iprOH)} \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COO\underset{R'}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}HR_2,\ Cl^-$

III$_B$ $\left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COOH + PCl_5 \longrightarrow \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(Cl)-COCl + POCl_3 + HCl$

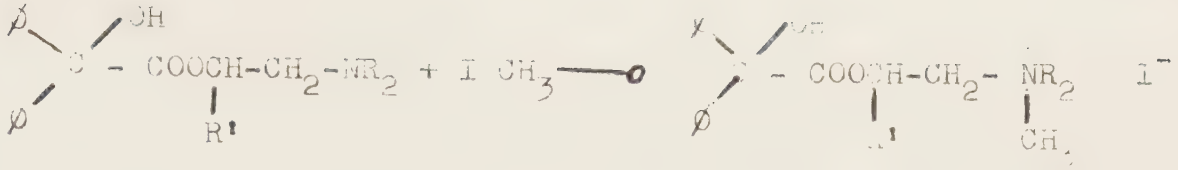
$HO\underset{R'}{CH}-CH_2-NR_2 + Na \xrightarrow{\text{toluène}} NaO\underset{R'}{CH}-CH_2-NR_2$

$\left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(Cl)-COCl + NaO-\underset{R'}{CH}-CH_2-NR_2 \longrightarrow NaCl + \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(Cl)-COO-\underset{R'}{CH}-CH_2-NR_2$

$\left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(Cl)-COO\underset{R'}{CH}-CH_2NR_2 \xrightarrow[HCl]{H_2O} \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COO\underset{R'}{CH}-CH_2-\overset{+}{N}HR_2,\ Cl^- \xrightarrow{Na_2CO_3} \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COO\underset{R'}{CH}-CH_2NR_2$

$\left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COO\underset{R'}{CH}-CH_2-NR_2 \xrightarrow{HCl} \left(\begin{smallmatrix}\phi\\\phi\end{smallmatrix}\right)C(OH)-COO\underset{R'}{CH}-CH_2-\overset{\oplus}{N}HR_2,\ Cl^-$

../..

IV 

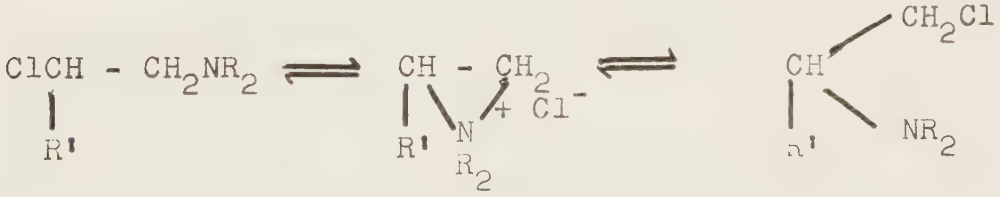
Ce schéma très simple est en réalité compliqué par des risques d'isomérisation nombreux :

I°/- La chlorhydrine du propylène est en fait un mélange de :

si bien que la préparation des aminoalcools par la méthode indiquée conduit à un mélange dont les isomères sont séparés par distillation et par recristallisation du chlorhydrate jusqu'à point de fusion constant.

2°/- L'action du chlorure de thionyle sur les aminoalcools peut également conduire à un mélange d'isomères lorsque R' ≠ H. Les risques d'isomérisation sont diminués lorsqu'on opère sur le chlorhydrate d'aminoalcool à température peu élevée.

3°/- L'extraction du dérivé aminohalogéné à l'état de base entraîne la réaction d'isomérisation suivante :



4°/- A température élevée l'isomérisation des bases

a été décrite par F.P. DOYLE, M.D. MEHTA, R. WARD, J.BAINBRIDGE et D.M. BROWN (17)

../..

II - PREPARATION DES AMINOALCOOLS DE DEPART

Techniques expérimentales

N-(hydroxy-2'propyl) morpholine :

0,2 M de morpholine sont traités par 0,I M de chlorhydrine de propylène (Schuchardt purum) dans 50 cm^3 de toluène. Après un reflux de I0 heures, la fraction cristallisée est éliminée par essorage et lavée à l'éther. Après évaporation de ce dernier, le filtrat est distillé sous pression réduite.
La fraction E_{I7} = 94 - 96° est recueillie (Rendement = 60%).
Le chlorhydrate est préparé en faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans la base en solution dans l'éther anhydre. Il est recristallisé dans un mélange éthanol-éther.

F = I27°

Analyse Cl% th = I9,53
tr = I9,62

Outre le dérivé précédent, nous avons employé, dans nos synthèses le produit livré par la firme Fluka (purum ; E_{I3} = 92-4° : d_4^{20} = I,0I7). Les deux produits ont donné après acétylation des chlorhydrates et des iodométhylates identiques.
Le N (hydroxy-2' propyl) morpholine préparé par D.J. BROWN, A.H. BROOK et IAN HEILBRONN (I8) par action de la morpholine sur l'époxypropylène (E_{I3} = 97-8° ; HCl F = I25-6) ainsi que celui décrit par N.B. CHAPMAN et D.J. TRIGGLE(I9) (E_{20}= 98-I02°) ont des caractéristiques assez proches.
L'iodométhylate a été préparé :

F = I32° (Ma) peu net

I% = th = 44,30
tr = 44,45

Selon CHAPMAN et Coll. (I9) :

F = II7°

N-(hydroxy-2' propyl) pipéridine :

La technique de préparation est la même que dans le cas précédent. Par distillation à pression ordinaire, on isole une

../..

fraction qui passe entre I93 et I95° avec un rendement de 70%.

Le chlorhydrate fond à (I23°) de façon peu nette. En outre il s'avère très hygroscopique.

Analyse Cl % th = I9,78
tr = I9,40

Ce produit a été préparé par CHAPMAN et TRIGLE (19) (E_{10} = 88-92°) ainsi que par BLICKE et MAXWELL (20) (E = I9I - I94°)

L'iodométhylate dérivé présente les caractéristiques suivantes:

I% th = 44,6
tr = 44,2

F = I48°peu net (Ma)

Selon CHAPMAN et Coll. (19) F = I42°

N-(hydroxy-2' propyl)cyclohexylamine

On traite 0,2 M de chlorhydrine du propylène par 0,8 M de cyclohexylamine. Il se produit un échauffement spontané. La préparation est maintenue en flacon bouché à 50° pendant 10 jours. Les cristaux formés sont essorés et lavés à l'éther. Le filtrat est distillé sous pression réduite. On recueille la fraction E_{17} = II5-II6° qui cristallise par refroidissement en cours de distillation. Le produit cristallisé est essoré et lavé avec un peu d'éther de pétrole. (Rendement = 72%).

Le produit fond à 47° (Ma).

La masse moléculaire mesurée par anhydrotitrimétrie est 160 (M théorique = I57).

La préparation du chlorhydrate dans l'éther fournit un produit blanc avec un rendement de 94%. Le produit brut fond à I50°, après plusieurs recristallisations, le point de fusion se stabilise à I63° (Ma).

Le rendement est alors de 60%.

L'analyse fournit les résultats suivants :

Cl % th = I8,40
tr = I8,30

Ce produit a été antérieurement décrit par A.C. COPE et E.M. HANCOCK (2I); les caractéristiques en sont les suivantes :

../..

E_{20} = I2[illegible] - I2[illegible]°,5

Le produit se solidifie à la fin de la distillation

F = 44 -47° : HCl F = I6I - I63°.

Le produit isomère a été décrit par A. SKITA et F. KEIL (22)
Selon ces auteurs E_{I3} = II6 - II7°

HCl : F = I48°

La base cristallise seulement quelques jours après la distillation.

N (hydroxy-2', phényl-2' éthyl), N diméthylamine

Voir préparation au chapitre V.

N (hydroxy-2' éthyl), N méthyl morpholinium (iodure), préparé par action sur la N (hydroxy-2' éthyl) morpholine d'iodure de méthyle en solution dans l'acétone chauffé 2 h. à reflux.

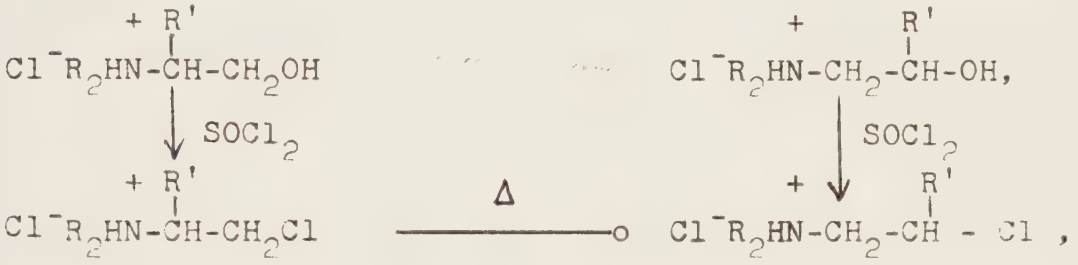
R = 95%
F = I28 (Ma)

I% th = 46,5
tr = 46,5

I - PREPARATION DES HALOGENO-2 ETHYLAMINES

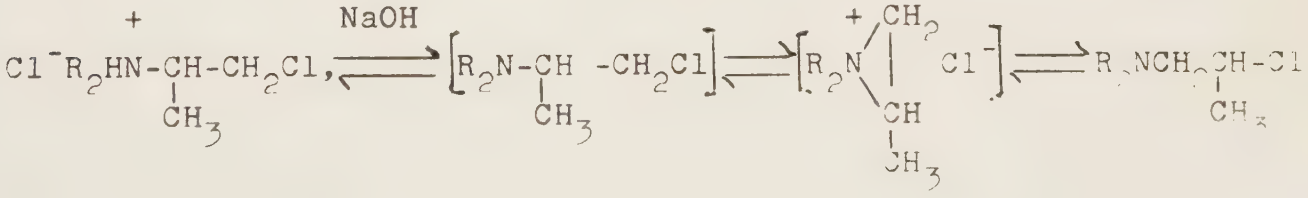
I - Généralités

Le réarrangement des I-2 aminochloroalcanes a été étudié par F. KERWIN, G.E. ULLYOT, R.C. FUSON et C.L. ZIRKLE (23). Selon ces auteurs, les risques d'isomérisation lors de la préparation des dérivés I-2 aminohalogénés à partir de l'aminoalcool homologue sont limités en opérant à partir du chlorhydrate d'aminoalcool. Dans ces conditions :



(A) (B)

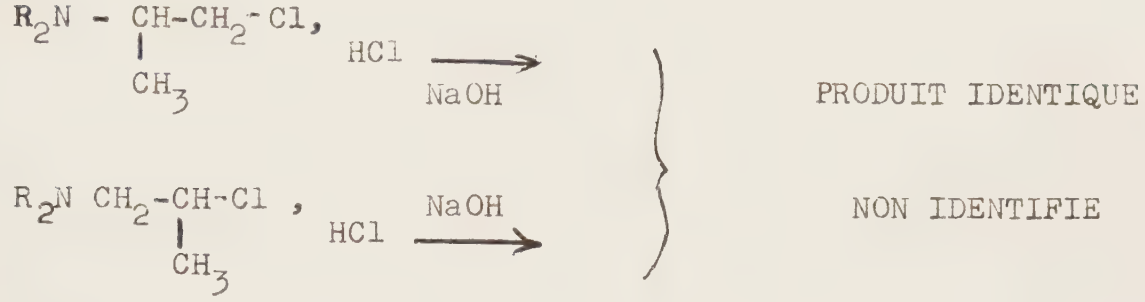
toutefois, chauffé au-dessus de son point de fusion, l'isomère (A) conduit à l'isomère (B).
Lorsqu'on extrait les dérivés I-2 aminohalogénés à l'état de base, les risques d'isomérisation sont très importants. Selon F. KERWIN et Coll. (23) :



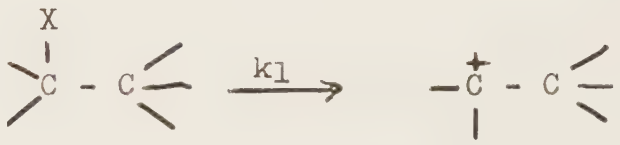
D'autres auteurs ont décrit une isomérisation en sens inverse tels SCHULTZ, ROBB et SPRAGUE (24) :

...

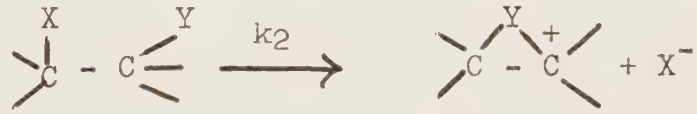
ou encore BRODE et HILL (25) (1947) pour qui :



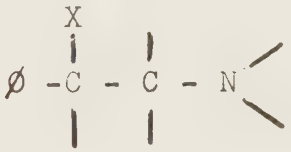
Pour KERWIN et Coll. (23), deux types de facteurs influent sur l'isomérisation : d'une part les facteurs stériques et d'autre part la force de l'amine.
WINSTEIN, GRUNWALD et Coll.(21) (27) ont étudié le facteur limitant de la réaction qui est soit la phase de formation d'un carbocation



soit le déplacement interne de l'halogène par un groupement voisin :



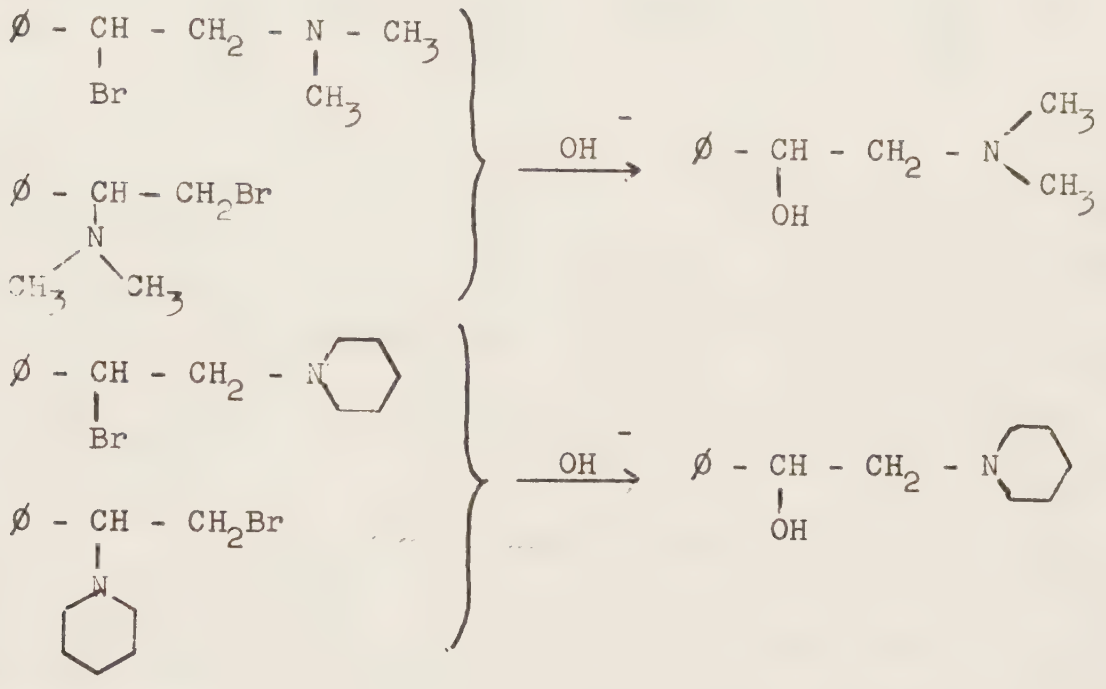
Dans les séries de formule générale :



la vitesse de réaction est trop rapide pour que le mécanisme puisse être analysé. Toutefois, la présence d'une fonction amine accélérant considérablement la réaction, il est vraisemblable qu'il s'agit d'un mécanisme SN_2 interne.

../..

Selon N.B. CHAPMAN et D.J. TRIGGLE (I9), les réactions suivantes :



confirment l'intervention d'un intermédiaire éthylène iminium.

. Les facteurs favorables à la formation de l'ion éthylène iminium sont les suivants :

- Nature de l'halogène

Le pourcentage de formation des dérivés iminium varie dans l'ordre suivant :

$I \simeq Br > Cl$. La vitesse de formation varie dans le même ordre.

- Nature de R' (Substituant de la chaîne centrale)

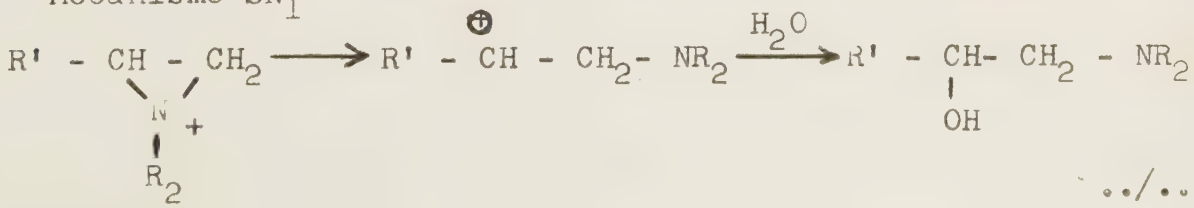
La libération de X^- est accélérée lorsqu'on remplace $\emptyset$ par CH_3. Elle est nettement moins rapide lorsque R' = H.

- Nature de NR_2

Plus l'amine est basique, plus la vitesse initiale est grande.

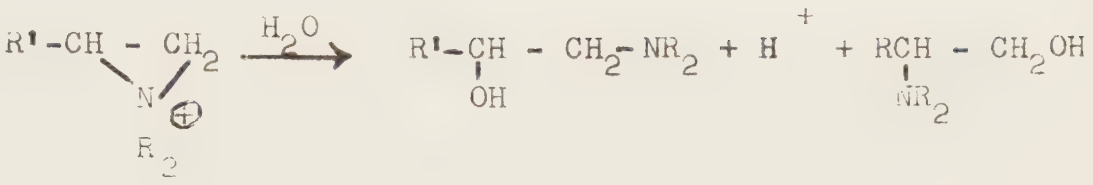
. L'ouverture du composé cyclique formé est moins bien connue. En milieu neutre, deux éventualités peuvent se présenter :

- Mécanisme SN_1



../..

- Mécanisme SN_2



Lorsque R' = ∅ , l'absence d'alcool I dans les produits ainsi que l'ordre réactionnel observé conduisent à écarter le mécanisme SN_2. Par contre, dans le mécanisme SN_1 peut se trouver l'explication des résultats expérimentaux. La stabilité du complexe intermédiaire est favorisée par l'effet inducteur des substituants de l'azote et inversement elle est diminuée par leur effet stérique de compression sur la chaine C -N .

La vitesse de solvolyse augmente lorsque la stabilité diminue. En présence de deux agents nucléophiles dont l'un est en large excès et de force faible et l'autre plus puissant est en petite quantité, le pourcentage de réaction avec le plus puissant diminue lorsque la stabilité de l'ion éthylène iminium diminue.

2 - Technique opératoire

Préparation des chlorhydrates de dérivés aminohalogénés.

Ainsi que cela a été conseillé par F.KERWIN (23), nous avons préparé les dérivés halogénés à partir du chlorhydrate d'aminoalcool correspondant selon le procédé suivant :

Le chlorhydrate d'aminoalcool (0,1M) et le chlorure de thionyle (0,15M) en solution dans 150 cm^3 de benzène sont portés à reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement, le benzène et le chlorure de thionyle en excès sont évaporés sous vide.

Le résidu est lavé avec quelques cm^3 d'acétone puis abondamment à l'éther. Il est recristallisé dans l'alcool éther.

Extraction de la base.

C'est au moment de l'emploi que cette extraction est pratiquée. La base est déplacée par un léger excès de carbonate de soude, le solvant utilisé est l'éther éthylique qui est ensuite lavé par quelques cm^3 d'eau, séché sur sulfate de soude et évaporé sous vide. Il apparaît fréquemment un léger floculat brunâtre qui est éliminé par filtration.

Caractéristiques des chlorhydrates préparés.

N(chloro 2'propyl)morpholine

Chlorhydrate = F = 169° (Me 2) 173° (Me 10).

Cl% th = 17,75 tr = 17,90

La base a été décrite par D.J. BROWN, A.H. BROOK et J. HEILBRONN (28)

E = 88 - 89°

N(chloro 2'propyl)pipéridine

Le rendement est de 95%. Le produit fond à 210° (Me 10) - 202° (Me 2).

Selon F.F. BLICKE et C.E. MAXWELL (20) F = 203° - 204°.

../..

N - (chloro-2' propyl) cyclohexylamine.

Le rendement est de 81%. Le produit fond à 140° (Ma .

N - (chloro-2', phényl-2' éthyl) diméthylamine

Le rendement est 94%. Le produit fond à 205° (Ma) 209° (Me 10) 198° (Me 2).

Selon CHAPMAN et TRIGGLE (19) F = 205 - 207°, pour J. KLOSA (29) F = 202-204°.

D'une façon générale, le point de fusion est pour tous ces dérivés un assez mauvais critère car ils se décomposent au voisinage de leur point de fusion. Ainsi, sur un même échantillon, les valeurs diffèrent nettement selon l'expérimentateur et selon la méthode utilisée.

Cela explique, tout autant que l'existence de dérivés isomères, les écarts quelquefois signalés.

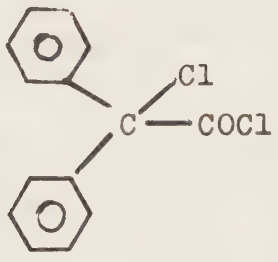
IV PREPARATION DES BENZILATES D'AMINES II et III

I/- Technique de préparation des matières premières.

Préparation de l'acide benzilique.

Une partie de l'acide benzilique a été préparée par la très classique méthode Benzoïnation - transposition benzilique. Par la suite, nous avons utilisé de l'acide benzilique SCHUCHARDT Purum.

Préparation du chlorure d'acide α chloré de l'acide benzilique.-



Ce produit a été obtenu par la technique de J.H. BILLMANN et P.H. HIDY (30).

Les rendements sont généralement de l'ordre de 50%, le produit fond à 48°.

2/- Technique de L.H. STERNBACH et S. KAYSER (3I).

a) Protocole général

Dans 20 cm^3 de toluène sec sont ajoutés 0,02 M d'amino-alcool, puis par petites quantités 0,02 At/g/ sodium. L'ensemble est chauffé à reflux jusqu'à homogénéisation complète, ce qui peut durer plus de trois heures.

La solution est refroidie, puis on ajoute 0,02 M de chlorure d'acide benzilique α chloré préalablement dissous dans I5 cm^3 de toluène sec.

Le mélange s'échauffe légèrement. On le maintient pendant 2 heures à la température ambiante avec une agitation constante. Quelques gouttes d'isopropanol permettent ensuite de détruire le sodium en excès.

../..

Enfin, la préparation est portée à reflux pendant 10 minutes après addition de 50 cm^3 d'acide chlorhydrique N.
L'extraction du benzilate est assez délicate, le chlorhydrate étant peu soluble dans l'eau. Après refroidissement, on sépare dans une ampoule à décantation la phase toluènique de la phase aqueuse. Généralement on observe une troisième phase huileuse mal localisée qui contient le benzilate en grande partie. La phase aqueuse et la fraction huileuse sont réunies, on alcalinise puis on extrait par l'éther ou le chloroforme. On sèche sur sulfate de soude et on évapore sous vide. On obtient un résidu jaune qui cristallise difficilement après lavage par l'éther de pétrole. Les mélanges de recristallisation généralement utilisés sont benzène-éther de pétrole et alcool-eau. A partir de la base purifiée en solution dans l'éther, on prépare le chlorhydrate en faisant barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On recristallise dans l'alcool-éther.

b) Préparation du benzilate de morpholinopropanol

La base est obtenue avec un rendement de 43%. Le point de fusion est 104° (Ma)

Masse moléculaire (th = 355) déterminée par anhydro-titrimétrie: 355.

Analyse :	C%	H%	N%
th	70,98	7,04	3,94
tr	70,92	6,96	3,96

Le chlorhydrate est préparé par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de la base dans l'éther sec.

Il fond à 208° (Me-2) 215° (Me-10).

c) Préparation du benzilate de pipéridinopropanol

La base à l'état brut a été obtenue avec un rendement de 62% ; nous n'avons pas réussi à la faire cristalliser.

Le chlorhydrate préparé par la méthode précédente fond entre 208° (Me - 2) et 215° (Me - 10) après recristallisation dans un mélange d'alcool-éther.

../..

L'analyse fournit les résultats suivants :

	Cl%
th =	9,11
tr =	9,24

d) Benzilate de diméthylaminophényléthanol.

La base obtenue avec un rendement de 33% fond à 88°.*

L'analyse donne les résultats suivants :

th M = 375

tr M = 373 (anhydrotitrimétrie)

3/- Méthode de F.F. BLICKE et C.E. MAXWELL (20).

a) Protocole général

Dans 100cm³ d'isopropanol on introduit 0,05 M de dérivé aminohalogéné à l'état de base et 0,05 M d'acide benzilique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, l'isopropanol en excès est évaporé sous vide.

On lave sur büchner avec quelques cm³ d'acétate d'éthyle puis abondamment à l'éther. Le produit recristallisé dans l'alcool-éther répond à l'analyse. Cependant, nous avons remarqué que le point de fusion de ces produits varie par recristallisations successives (ainsi que leur spectre IR). Dans tous les cas étudiés, il a été possible de séparer deux fractions répondant l'une et l'autre à l'analyse mais différant par leur spectre IR et RMN ainsi que par leur point de fusion et leurs solubilités, en particulier dans l'éthanol et dans le méthanol.

b) Préparation des benzilates de morpholinopropanol (chlorhydrates)

Le produit brut (rendement = 74%) fond à 164° (Me - 10).

L'analyse donne les résultats suivants :

	Cl%
th =	9,07
Tr =	9,12

Dix grammes de produit brut traités par 30cm³ de méthanol RP à chaud

* Selon J. KLOSA (29) : F = 88-90°

../..

laissent un résidu de 2,0g isolé par filtration à chaud et caractérisé par le point de fusion suivant :

206° (Me 2) à 215° (Me 10)

Au cours de deux recristallisations successives dans méthanol-éther, le point de fusion ne varie pas.

L'analyse donne les résultats suivants :

	Cl	C	H	N
th =	9,07	64,37	6,64	3,57
tr =	8,95	64,30	6,54	3,58

La fraction soluble est précipitée dans le méthanol par addition d'éther. On isole 6,3 g de produit.

Le point de fusion est compris entre 172° (Me 2) et 178° (Me 10).

Analyse :

	Cl	C	H	N
th =	9,07	64,37	6,64	3,57
tr =	9,14	64,02	6,54	3,41

Le produit est, deux fois successives, partiellement dissous dans une quantité légèrement insuffisante de méthanol, filtré et précipité par l'éther. Le produit finalement obtenu est très proche du précédent par son spectre IR et par son point de fusion qui est compris entre 170° (Me 2) et 175° (Me 10).

c) Préparation des benzilates de piperidinopropanol

Le produit brut fond à 196° (Me 2). Rendement 88%.

L'analyse donne Cl% : th = 9,11 , tr = 8,95

On traite 17 g de ce produit par 25 cm^3 d'éthanol RP à chaud et on filtre immédiatement, il reste alors 12,5 g d'insoluble [200° ; (Me 2)]. On renouvelle l'opération précédente il reste alors 9g d'insoluble [206° ; (Me 2)] . L'addition d'un troisième volume d'éthanol chaud laisse un résidu de 7g qui fond à 210° (Me 2) 215° (Me 10) et dont l'analyse fournit les résultats suivants :

../..

	Cl%
th =	9,11
tr =	9,13

Le dérivé précédent abondamment lavé par de l'éthanol froid puis recristallisé deux fois dans un mélange alcool-éther ne varie pas. (point de fusion et spectre IR).
Toutes les solutions d'éthanol sont réunies et on concentre légèrement par évaporation sous vide jusqu'à début de précipitation. L'insoluble est à nouveau éliminé et la solution traitée par l'éther. On recueille 9 g d'un produit fondant entre I75° (Me-2) et I80° (Me-10).
Lorsque le dérivé " soluble " est repris plusieurs fois par des quantités de plus en plus faibles d'éthanol on parvient à éliminer un nouvel insoluble. Le produit soluble se stabilise à un point de fusion peu différent.

Me-2	Me-10
I75°	I79°

L'analyse donne alors les résultats suivants :

	Cl%	C	H	N
th =	9,11	67,78	7,20	3,60
tr =	8,95	67,68	7,12	3,62

d) benzilates de cyclohexylaminopropanol

Le produit brut obtenu avec un rendement de 84% présente les caractéristiques suivantes :

F = 204°

Analyse :

	Cl%
th =	8,79%
tr =	8,55%

10 g de produit brut sont traités par 50 cm^3 de méthanol RP.
La fraction insoluble isolée par filtration pèse 2 g ; ses caractères ne varient pas par recristallisation.

Point de fusion : de 226° (Me-2) à 236° (Me-10)

../..

Analyse :

	Cl	C	H	N
th =	8,79	68,40	7,43	3,47
tr =	8,72	68,26	7,4I	3,43

La fraction soluble est cristallisée par addition d'éther dans le méthanol. On recueille 6,5 g d'un produit fondant à I56°.

Après deux recristallisations successives dans un mélange méthanol-éther, on isole 4,5 g de produit fondant à I53° (Cl% = 7,62) Placé à l'étuve à 120° pendant 12 heures, le produit accuse une perte de poids de 4,03% qui peut correspondre à la perte d'une molécule d'eau (4,27%) ou d'une demi molécule de méthanol (3,80%).

Les caractéristiques du produit sont alors les suivantes :

Point de fusion entre I85° (Me-2) et I9I° (Me-10)

Analyse :

	Cl	C	H	N
th =	8,79	68,40	7,43	3,47
tr =	8,78	68,08	7,40	3,48

Si on recristallise le corps précédent par dissolution à chaud dans le méthanol, refroidissement et addition d'éther, à nouveau il fond à I53° puis à I85 - I9I° après passage à l'étuve.

e) Préparation du benzilate de morpholinoéthanol (chlorhydrate)

Nous avons également préparé ce dérivé pour lequel il n'y a pas, bien sur, à craindre une isomérisation.

Lorsqu'on opère sur 0,0l M, les conditions expérimentales sont les suivantes :

R = 50%

F = I82° (Me 10) I79° (Me 2)

Analyse : Cl %

th = 9,4I %
tr = 9,48 %

le même produit a été préparé antérieurement par FORD MOORE et ING. (32) qui indiquent un point de fusion comparable (F = I8I°) Pour LESPAGNOL et Coll. (10) R = 80% , F = I79°.

../..

4/- Comparaison des dérivés obtenus par les deux méthodes

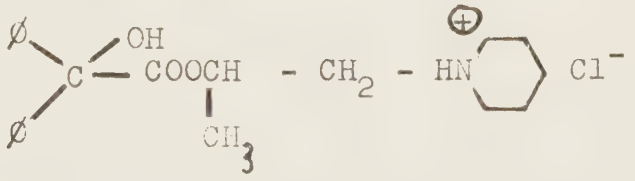
Le tableau suivant résume les caractéristiques des benzilates préparés par les deux méthodes :

Benzilate de	Technique de STERNBACH et KAYSER	Technique de BLICKE et MAXWELL
morpholinopropanol	Base F = 104° HCl F = 208-215°	(≃75%) HCl F = 170-175° HCl F = 208-215°
pipéridinopropanol	HCl F = 210-215°	(≃50%) HCl F = 175-180° HCl F = 210-215°
cyclohexylamino-propanol		(≃75%) HCl F = 185-191° HCl F = 226-236°
diméthylaminophényl-éthanol	Base F = 88°	
morpholinoéthanol	HCl F = 179-182°	

Trois des dérivés précédents ne sont pas originaux :

a) Benzilate de pipéridinopropanol

A.H. FORD-MOORE et H.G. ING (32) ainsi que F.F. BLICKE et MAXWELL (20) ont décrit la préparation d'un dérivé dont le point de fusion est compris entre 166° et 167° et auquel ils attribuent la formule suivante :



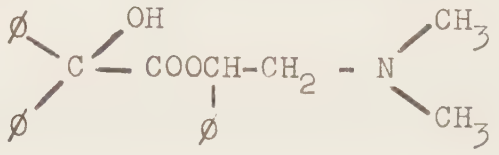
Ce dérivé est préparé par action du benzilate de potassium à 140-160° pendant 3 à 4 h sur le chlorhydrate de N(chloro-2' propyl)pipéridine

../..

ou peut-être dans le cas de FORD-MOORE et ING (32) par chauffage de l'acide benzilique et du N-(chloro- 2'propyl)pipéridine dans le chlorobenzène, alors que le N-(chloro-2'propyl)pipéridine utilisé est préparé par action du chlorure de thionyle sur l'alcool correspondant.

b/- benzilate de diméthylaminophényléthanol

J. KLOSA (29) a préparé par la méthode de Blicke et Maxwell un dérivé auquel il attribue la formule :



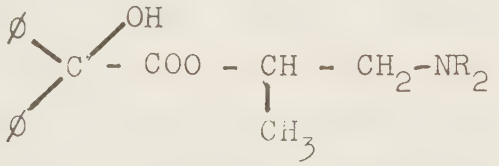
Le produit fond à 88-90° et son chlorhydrate à 198 - 200°. Toutefois, les précautions prises dans les cas précédents ne nous semblent pas suffisantes pour que ces corps soient considérés comme des références.

c/- benzilate de morpholinoéthanol

Ce dérivé ne pose aucun problème; il a été décrit par LESPAGNOL et Coll. (10)

5/- Discussion sur les possibilités d'isomérisation.

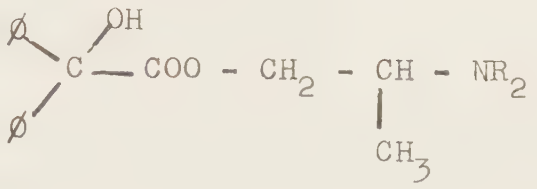
L'incertitude des étapes successives conduisant à la technique de Blicke et de Maxwell explique facilement que le produit soit un mélange d'isomères. Par contre, la réaction employée par Sternback et Kayser (31) devrait conduire à l'isomère dérivant de l'aminoalcool initial, soit à la formule :



Dans la mesure où les dérivés de haut point de fusion analogues sont identiques quelle que soit la méthode utilisée pour les préparer (même point de fusion, point de fusion du mélange non déprimé et spectre IR identique) on peut supposer qu'ils répondent tous à la formule générale précédente.

../..

Par voie de conséquence les dérivés de bas points de fusion devraient avoir la formule générale :



ainsi que nous l'avons vu,ce résultat est en contradiction avec les données bibliographiques (20) (32) dans la série de la pipéridine.

6/- Etude de la stabilité thermique des benzilates isomères à l'état de base.

A - Nous avons extrait les bases des chlorhydrates de bas points de fusion et porté celles-ci à haute température pendant plusieurs heures.

a) - technique opératoire

- Déplacement de la base : un léger excès de carbonate de soude est ajouté.
  Le déplacement est très facile dans le cas général. Lorsque l'amine est la cyclohexylamine, le chlorhydrate est traité à chaud (2 minutes à l'ébullition).
- Extraction de la base : le solvant utilisé est l'éther. On lave avec H_2O. Après sèchage sur SO_4 Na_2 on évapore sous vide.
- Chauffage prolongé : l'extractif est placé quelques heures à l'étuve entre I20° et I40°.
- Essais de cristallisation de la base : après refroidissement,on essaie de cristalliser la base par trituration avec un peu d'éther de pétrole.
- Préparation du chlorhydrate : on met la base en solution dans l'éther sec et on traite par HCl gazeux. Le chlorhydrate brut est isolé et recristallisé dans l'alcool/éther.

../...

Tous les essais sont effectués sur prise de 1g de chlorhydrate initial. Le tableau suivant précise les conditions opératoires propres à chaque cas. Les points de fusion indiqués sont pris par l'appareil Mettler en tube capillaire (Me IO).

base	F HCl départ	température chauffage	durée	F° base	F° HCl obtenu	Rendement
morpholine	I7o	I40°	4h	I04	2I5	7o%
pipéridine	I80	I20°	2h	visqueux	2I2	92%
cyclohexyl-amine	I9I	I20°	4h	visqueux	235	45%

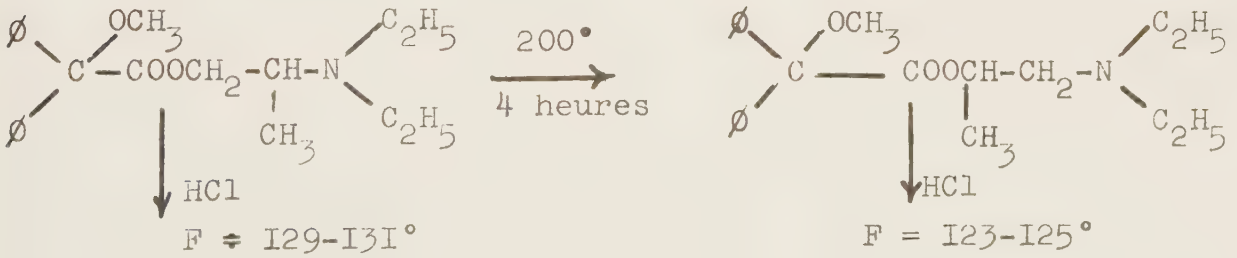
Après recristallisation, le spectre IR des chlorhydrates obtenus est pratiquement identique à celui des dérivés à haut point de fusion obtenus directement par la technique de STERNBACH et KAYSER ou encore isolés par fractionnement dans la technique de BLICKE et MAXWELL.

L'isomérisation de la base se produit dans tous les cas étudiés, en particulier elle paraît très facile lorsque l'amine est la pipéridine.

B - Nous avons extrait la base du chlorhydrate de haut point de fusion dans le cas de l'un des benzilates (morpholine) et porté celui-ci à 140°. Aucun changement n'est apparu hormi une légère coloration.

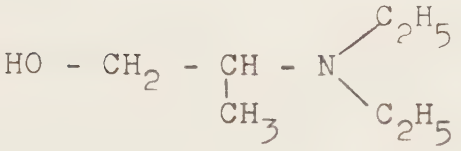
Les résultats précédents sont à rapprocher de ceux de DOYLE et Coll. (I7)

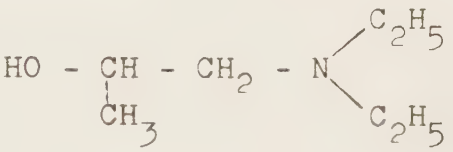
Selon ces auteurs :



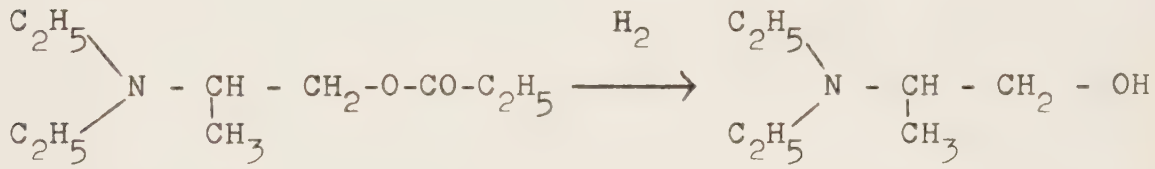
../..

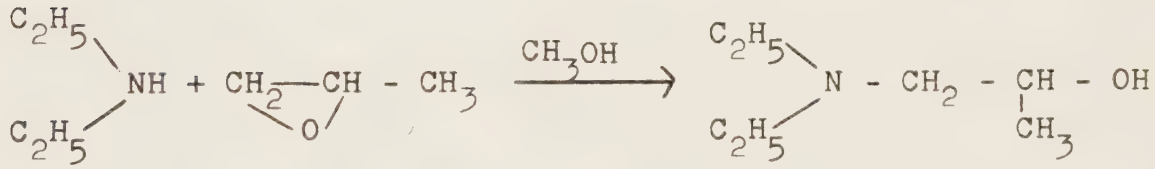
Chaque isomère ayant été préparé indépendamment à partir du diéthylamino-2 propanol et du diéthylaminopropanol-2





par transestérification du benzilate d'éthyle dans l'heptane en présence d'alcoolate de sodium.
Les alcools isomères étant eux-mêmes préparés par la méthode suivante :





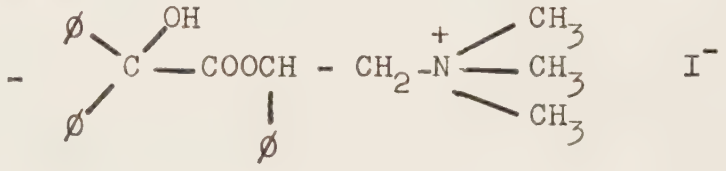
On remarquera que la deuxième préparation met en jeu un processus non univoque.

...

V PREPARATION DES BENZILATES D'AMMONIUMS QUATERNAIRES

Tous les dérivés ammoniums quaternaires sont préparés à partir de la base donnant un chlorhydrate de haut point de fusion.

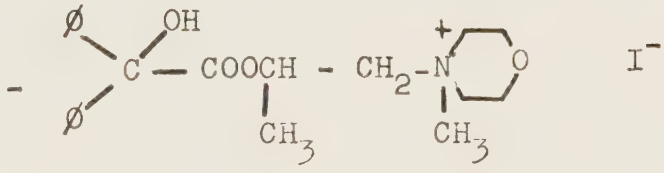
Ces bases ont été préparées soit directement par la technique de STERNBACH et KAYSER, soit après hydrolyse du chlorhydrate de haut point de fusion obtenu par la technique de BLICKE et MAXWELL.



La base (0,03M) est traitée par un excès d'iodure de méthyle (0,1M). L'échauffement est spontané. Après un contact de 24 h, on recristallise dans l'alccol-éther (solvant secs).
L'iodométhylate est préparé avec un rendement de 71%. Il fond à 171°. L'analyse donne les résultats suivants :

I% th = 24.58 , tr = 24.80

Le dérivé décrit par S.L. SHAPIRO, H. SOLOWAY et L. FREEDMAN (33) fond à 176-178°.



Pendant 3 h, on chauffe,au bain-marie à 50°,0,005 M de base et 0,02M d'iodure de méthyle.
Le produit brut est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole.

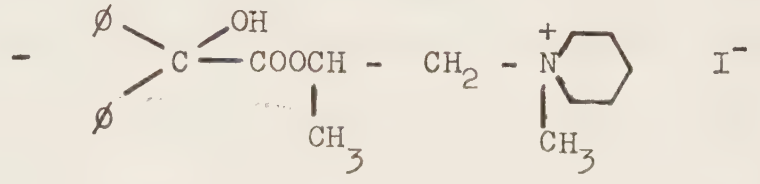
../..

On obtient avec un rendement de 54% un produit brut fondant à I95° (Me 10). Après recristallisation F = I98° (Me 10) -I93° (Mc 2).

L'analyse donne les résultats suivants :

	I	C	N	H
th =	25,58	53,30	5,64	2,82
tr =	25,83	53,39	5,62	2,83

Ce produit a été préparé indifféremment à partir des bases obtenues par les deux méthodes, les points de fusion se sont avérés identiques dans les deux cas .



Ce dérivé a également été obtenu à partir des bases préparées par l'une et l'autre méthode.

1/- A partir de la base obtenue par la méthode de STERNBACH et KAYSER.-

Dans un erlenmeyer contenant I0 cm3 d'acétone on place 0,005 M de benzilate base et 0,0I0 M d'iodure de méthyle. On maintient à 50° pendant 2 h. Après évaporation sous vide, on place au dessiccateur puis on lave à l'éther sec.
Le produit cristallise dans un mélange éthanol-acétate d'éthyle-éther. Il fond à 140°. Après recristallisation dans éthanol-éther (solvants secs) le point de fusion s'élève à I7I° (Ma) et ne varie plus par recristallisation.

L'analyse fournit alors les résultats suivants :

	C%	H%	N%
th =	55,76	6,06	2,83
tr =	54,95	6,06	2,99

Rendement = 48%

2/- Par déplacement de la base du chlorhydrate de haut point

../..

de fusion préparé par la méthode de BLICKE et MAXWELL.-

On extrait la base (0,02M) par l'éther après traitement du chlorhydrate par une solution de carbonate de soude. On lave l'éther par H_2O et on sèche sur sulfate de soude.

Après évaporation sous vide de l'éther, le résidu est mis en solution dans 25 cm^3 d'acétone et on chauffe à reflux pendant I h. avec 0,04M d'iodure de méthyle.

Après refroidissement, on évapore sous vide. Traité par un mélange éthanol-acétate d'éthyle-éther sec le résidu cristallise.

Le produit brut fond à I75° (Me 2), il est obtenu avec un rendement de 80% (calculé à partir du chlorhydrate).

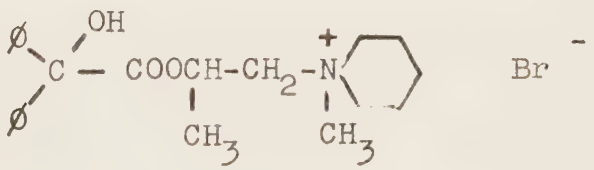
Recristallisé dans un mélange éthanol-éther (solvants secs) le produit présente les caractéristiques suivantes :

F = I75° (Me 2) I76° (Me IO)

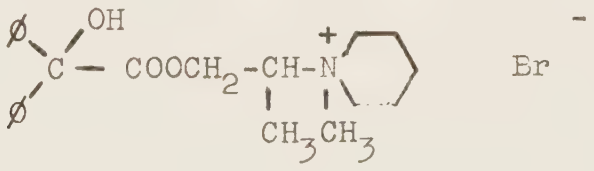
Analyse :

	C	H	N
th =	55,76	6,06	2,83
tr =	55,7I	5,97	2,72

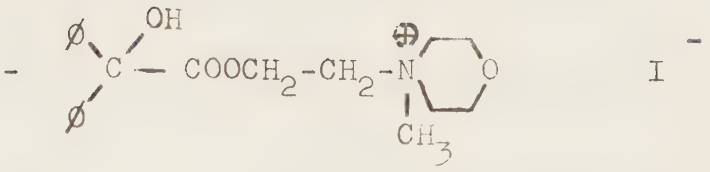
BLICKE et MAXWELL ont décrit un dérivé de formule :



il s'agit vraisemblablement de l'isomère de formule :



../..



La base (0,002M) est préparée à partir du chlorhydrate et traitée dans l'acétone à reflux par 0,0IM d'iodure de méthyle. On maintient le chauffage 2 h puis on évapore à sec et on recristallise dans un mélange acétone-acétate d'éthyle. Puis éthanol-éther sec.

R = 80%

F = I80°(Me IO) I79° (Me 2)

Analyse :

I% th = 26,35

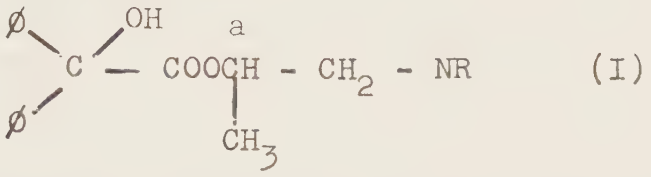
tr = 26,02

selon LESPAGNOL et Coll. (6) F = I79°

VI - DETERMINATION DES STRUCTURES
A - RMN *

Les spectres de RMN permettent aisément de différencier les deux séries d'isomères.

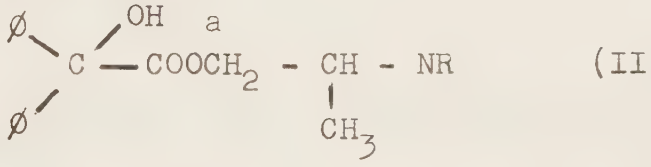
Dans les dérivés de type I



(I)

Le proton a sort à 5.3 ppm (valeur classique) sous forme d'un multiplet caractérisé par un couplage du premier ordre avec CH_3 et du second ordre avec CH_2, ce qui donne à l'ensemble un aspect assez proche d'un quadruplet 1 - 3 - 3 - 1.

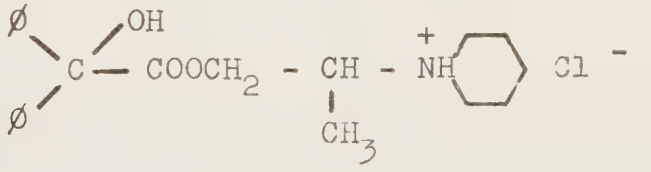
Dans les isomères II



(II)

Les protons a sortent à 4.45 ppm (valeur classique) il s'agit alors d'un doublet (couplage avec CH).

Les dérivés suivants ont été examinés appelant certaines remarques:



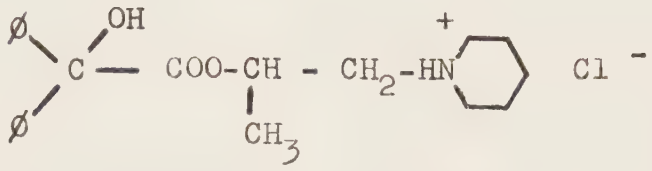
sol dans l'hexadeutero DMSO

Le dérivé est peu soluble si bien que le spectre n'est pas parfaitement net, toutefois on note un doublet à 4.45 ppm et aucun pic apparent à 5,3 ppm ce qui confirme la structure proposée sans

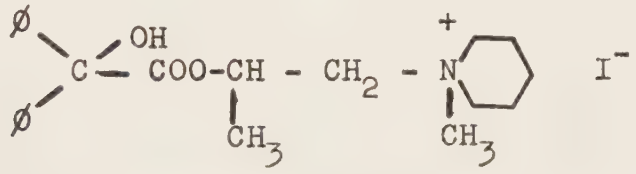
* Nous remercions Melle J.BERGER (Fac.Sciences-Marseille) qui a bien voulu se charger de l'étude RMN.

../..

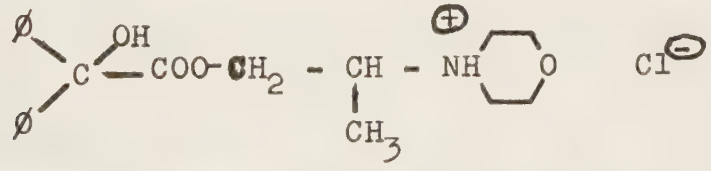
permettre d'affirmer que le dérivé est totalement dépourvu de son isomère.



solution dans l'hexadeutero DMSO.
Cet isomère plus soluble permet une meilleure caractérisation.
On note un multiplet à 5,3 ppm et aucun pic à 4,45 ppm. Ce qui permet d'affirmer que la pureté du produit est excellente.

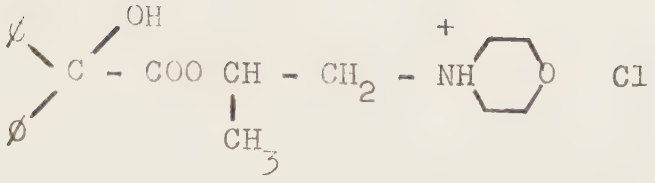


solution dans l'hexadeutero acétone.
La solubilité insuffisante ne permet pas de conclure quant à la pureté.
La présence d'un multiplet à 5,5 ppm et l'absence de pic à 4,45 ppm permet toutefois de confirmer la structure proposée.

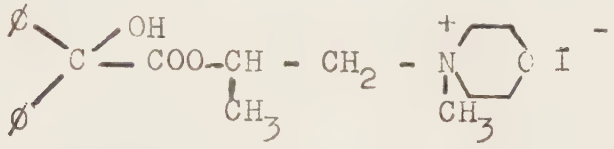


solution dans l'hexadeutero DMSO
La structure est confirmée par un doublet très net à 4,45 ppm, mais il est vraisemblable que le dérivé préparé renferme des traces d'isomère inverse encore que le léger renflement noté à 5,3 ppm puisse êtr confondu avec le bruit de fond.

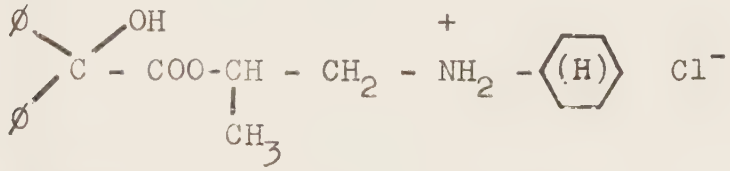
.../...



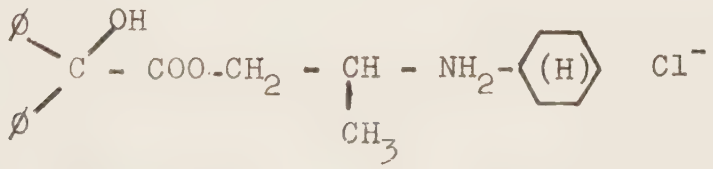
Solution d'hexadeutero DMSO
Multiplet très net à 5,3 ppm, absence de pic à 4.45 ppm : structure confirmée, dérivé pur.



Hexadeutero acétone
La solubilité insuffisante ne permet pas de conclure.



Hexadeutero DMSO.
Le spectre est caractérisé par la présence d'un multiplet à 5,15 ppm, mais il est impossible de conclure quant à la pureté de l'isomère.



Hexadeutero DMSO
La solubilité satisfaisante permet une bonne étude du spectre :

1°/- Présence d'un doublet à 4.35 ppm. L'intégration montre que ce résultat est quantitatif ;

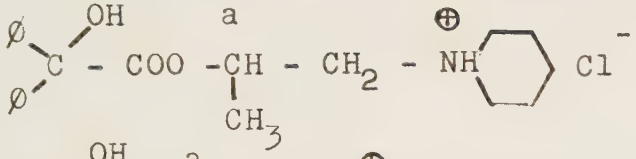
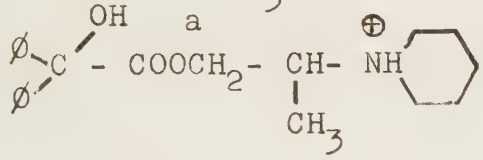
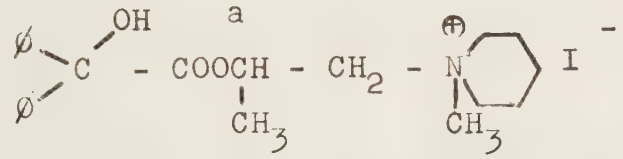
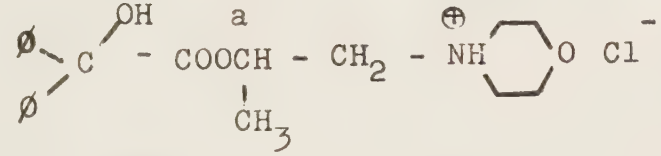
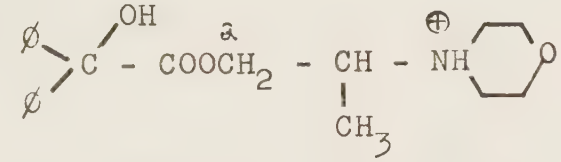
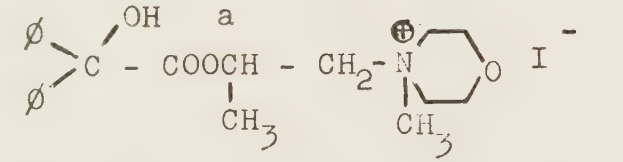
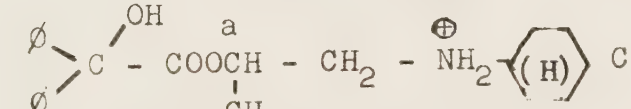
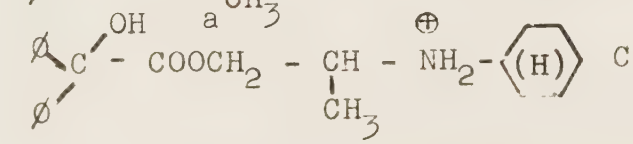
2°/- Absence de multiplet à 5,2 ppm.

En conclusion l'isomère est pur.

../..

Ainsi qu'il apparaît dans le tableau récapitulatif suivant, aucun spectre n'infirme les résultats chimiques.
En outre, lorsque la solubilité est satisfaisante il est possible de constater la pureté des isomères examinés.
Les hypothèses et les conclusions du travail chimique sont donc renforcées par cette étude de RMN. Il faudra toutefois conserver à l'esprit, pour la pharmacologie, que les isomères de type II peuvent fort bien contenir de légères quantités d'isomère I. En fait,nous verrons par la suite que l'isomère II étant bien plus actif, cela n'a pas grande importance.

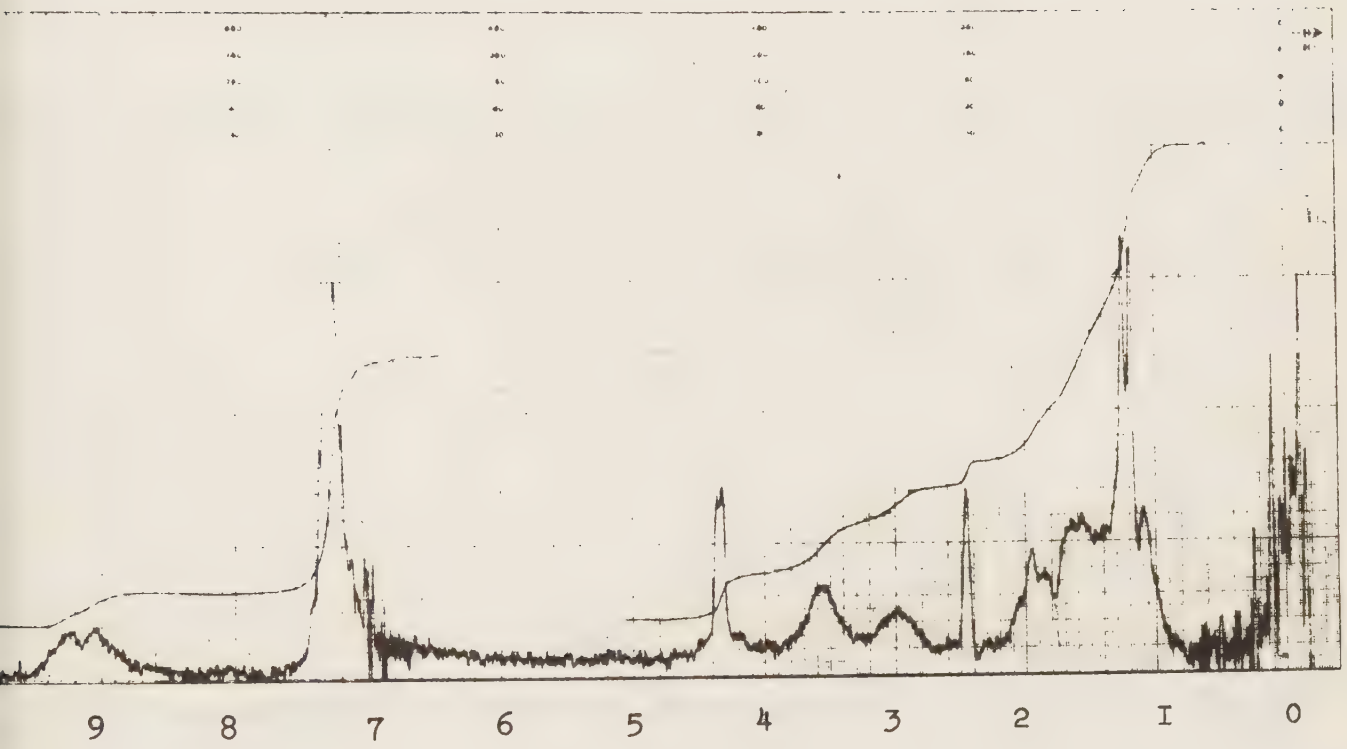
A titre d'exemple, les spectres des dérivés les plus solubles seront examinés (Figures I et 2).

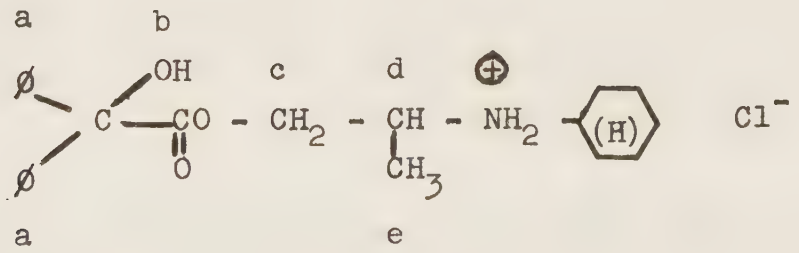
Formule	Solvant	a	structure	pureté	qualité du spectre
	D_6 DMSO	5,3 ppm multiplet	confirmée	confirmée ¥	+
	D_6 DMSO	4,45 ppm doublet	confirmée	conclusion impossible	
	D_6C_3O	5,5 ppm multiplet	confirmée	conclusion impossible	
	D_6 DMSO	5,3 ppm multiplet	confirmée	confirmée	+
	D_6 DMSO	4,45 ppm doublet	confirmée	douteux	
	D_6C_3O		solubilité insuffisante		
	D_6 DMSO	5,I5 ppm multiplet	confirmée	conclusion impossible	
	D_6 DMSO	4,35 ppm doublet	confirmée	confirmée	+

¥ Dans les limites de résolution de la méthode (de l'ordre de 5%)

\+ Fonction de la solubilité

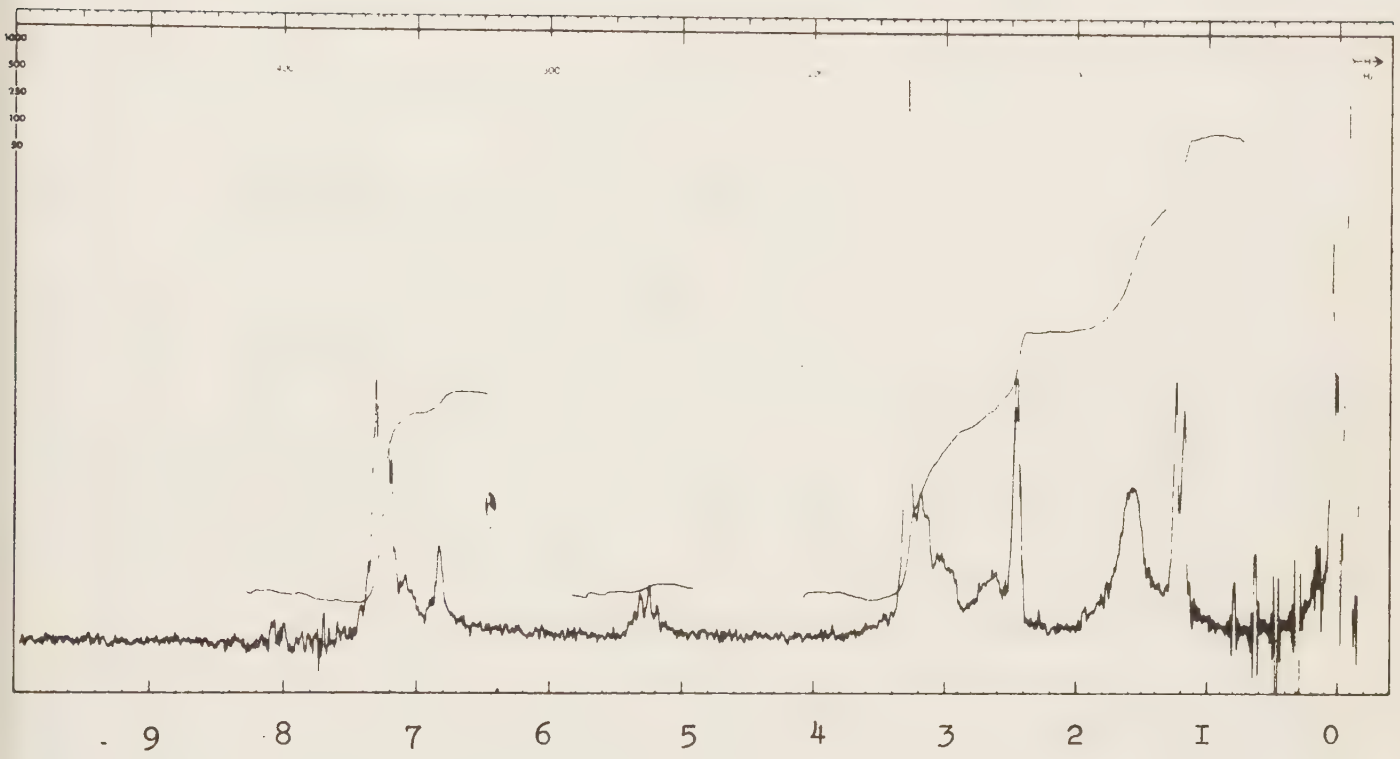
Figure I

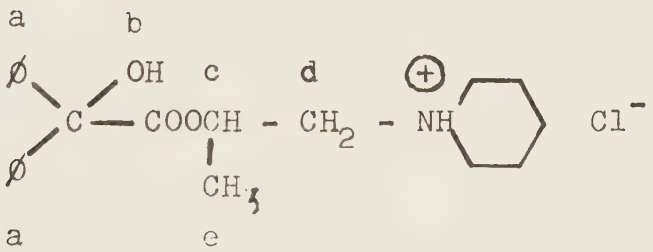




a = 7,3 ppm
b = 7,0
c = 4,3
d = 3,0
e = 1,25

Figure 2





a = 7,25
b = 6,85
c = 5,30
d = 3,05 ou 3,20
e = 1,20

B - SPECTRES IR

Ils ont été réalisés sur pastilles KBr à l'aide d'un Beckman IR 8.

I - Région de 3000 cm^{-1} à 2000 cm^{-1}

Dans le cas des benzilates, on trouve généralement :

- 1 à 2 bandes fortes vers 3350 attribuables à OH ou NH
- 1 bande forte vers 2900 attribuable aux liaisons CH
- 1 bande assez forte vers 2700-2800 attribuable aux liaisons OH intramoléculaires ou à $R_2\overset{+}{N}H_2$
- 1 ou 2 bandes faibles vers 2500.

II - Région de 2000 cm^{-1} à 1800 cm^{-1}

Les dérivés n'absorbent pas dans cette région.

III - Région de 1550 cm^{-1} à 1800 cm^{-1}

Tous les benzilates possèdent une raie forte correspondant à C = O qui se situe à 1725 cm^{-1}. Il est intéressant de remarquer que la position de cette bande est moins proche de celle des esters aliphatiques (1750 - 1735) qu'aryliques (1730 - 1715).

On trouve également une bande faible vers 1600 cm^{-1}. Cette bande est faible pour la pipéridine et la morpholine. Elle est absente dans le cas de la cyclohexylamine. Inversement, on trouve dans ce cas une bande moyenne à 1555 cm^{-1}. Ces bandes doivent être attribuées à la fonction amine. Il s'agit des vibrations de déformation NH.

Le benzilate de cyclohexylamine est sous forme $R_2\overset{+}{N}H_2$. On trouve alors une bande moyenne à forte tandis que les autres amines n'absorbent pas dans cette région.

IV - Région de 1500 cm^{-1} à 1280 cm^{-1}

C'est dans cette zone qu'on rencontre un premier groupe des vibrations de déformation carbone hydrogène qui permettent de distinguer les différents isomères.

Les raies fortes et moyennes sont très nombreuses. Dans tous les cas, quelle que soit l'amine et l'isomère, la raie la plus

../..

forte est d'intensité moyenne et se situe à 1430 cm^{-1}. On peut l'attribuer aux liaisons C = C aromatiques mais plus vraisemblablement à la fonction alcool tertiaire. Cette raie est accompagnée d'1 ou 2 épaulements vers I450 cm^{-1} et d'une raie plus faible vers 1480 cm^{-1}.

Entre I280 cm^{-1} et I430 cm^{-1}, on trouve un massif de plusieurs raies faibles attribuables à la chaine carbonée et à la fonction alcool III. Leur tracé est caractéristique de chaque isomère. L'intensité des raies situées entre 1350 cm^{-1} et I300 cm^{-1} est accrue dans le cas des isomères de haut point de fusion. Cela est particulièrement net pour le dérivé de la cyclohexylamine.

V - Région de 1280 cm^{-1} à 950 cm^{-1} (figure 3 a b)

Cette zone qui varie beaucoup d'un isomère à l'autre est la plus intéressante. En effet, les modifications portent sur des raies d'intensité forte et moyenne. Il s'agit des vibrations C - O de la fonction ester qui suivant le cas mettent en jeu un carbone II ou III ainsi que des vibrations de chaine qui absorbent fortement dans cette région. La caractérisation précise de chaque raie est très compliquée car d'autres fonctions absorbent intensément dans cette région.

Nous allons subdiviser cette zone en trois parties :

a)- de I280 cm^{-1} à 1130 cm^{-1}

On constate dans les dérivés de haut point de fusion un effacement relatif du massif situé au-delà de 1200 cm^{-1}

b)- de 1130 cm^{-1} à 1000 cm^{-1}

L'analyse de cette portion est très complexe. Le point le plus net réside dans la présence supplémentaire d'une raie moyenne vers 1000 cm^{-1} caractéristique des dérivés de bas point de fusion.

c)- de 1000 cm^{-1} à 950 cm^{-1}

On constate une raie plus intense pour les seuls dérivés de haut point de fusion.

VI - Zone de 950 cm^{-1} à 780 cm^{-1}

L'absorption est assez faible dans cette région et correspond aux vibrations de déformation du squelette carboné. On note de légères différences suivant les isomères.

../..

Figure 3

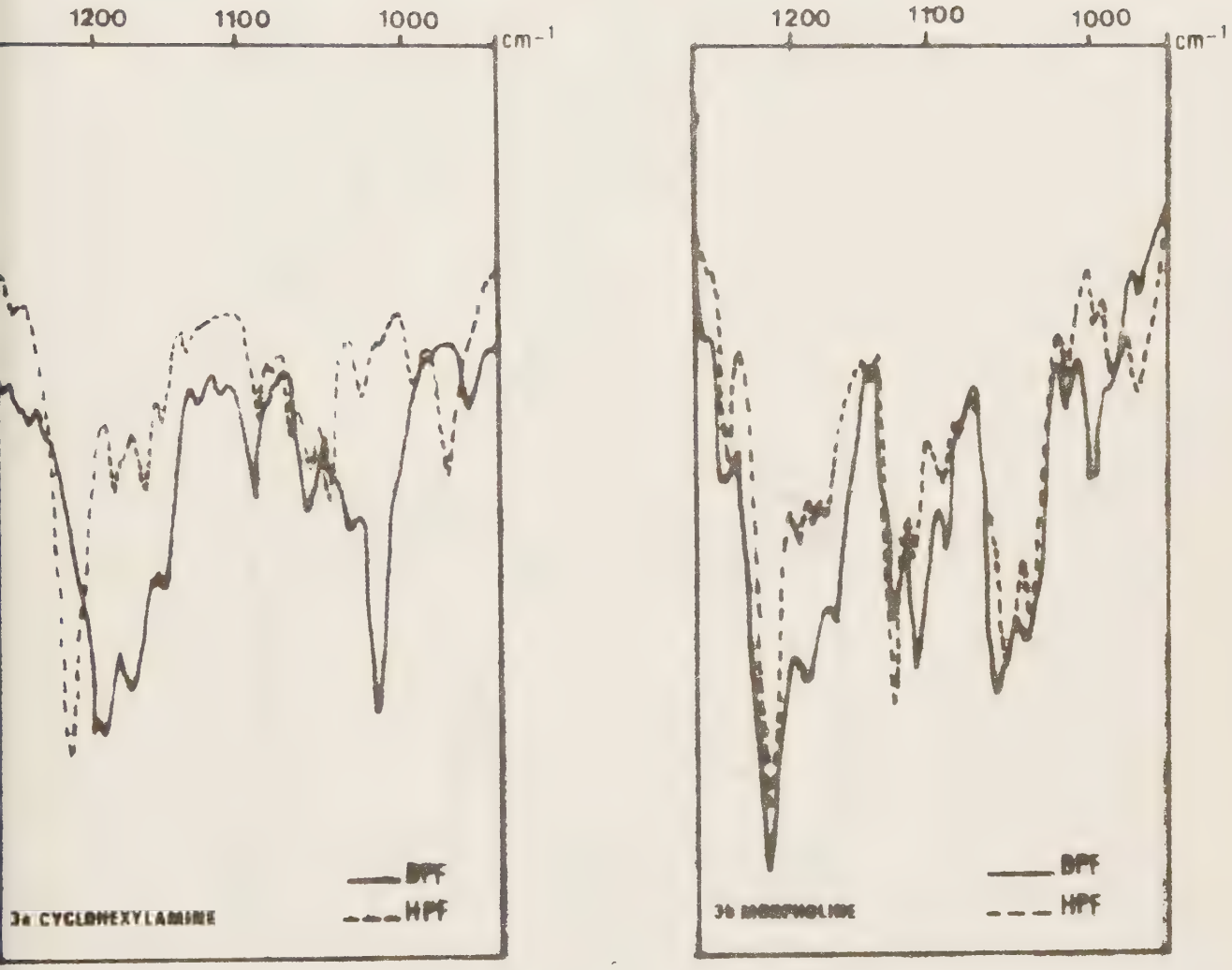
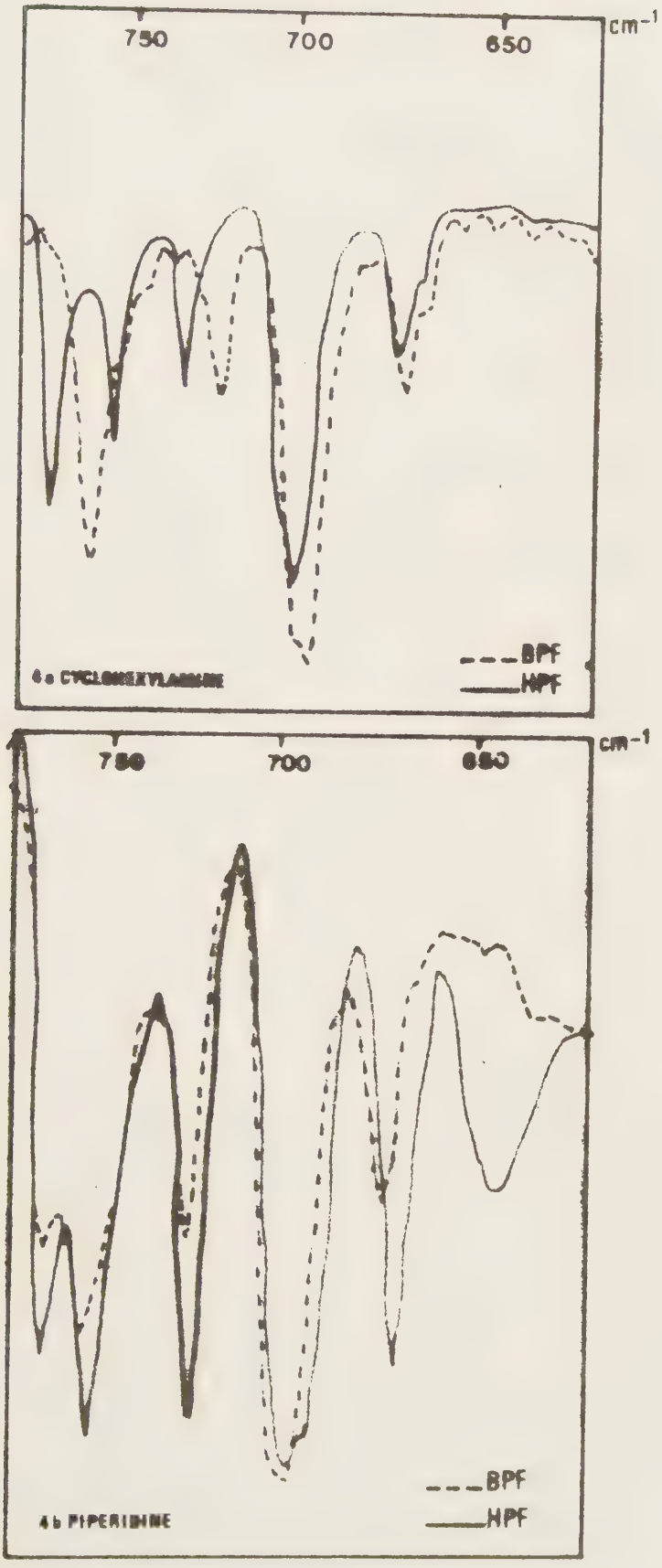
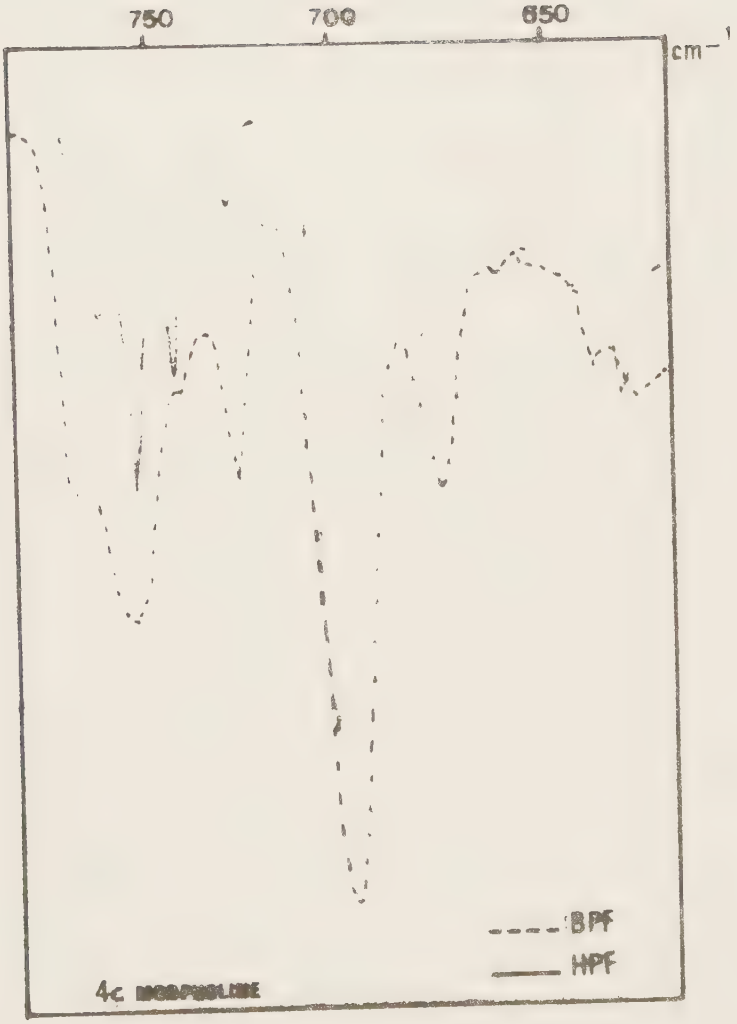

1200
1100
1000
cm⁻¹
BPF
HPF
3a CYCLOHEXYLAMINE
1200
1100
1000
cm⁻¹
BPF
HPF

Figure 4



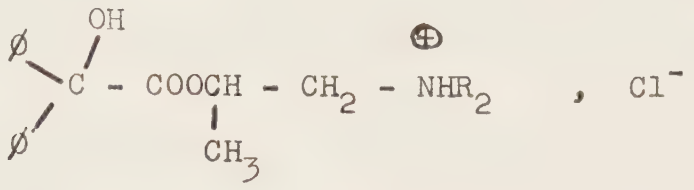

750
700
650
cm⁻¹
BPF
HPF
4c

VII - Zone de 780 cm^{-1} à 625 cm^{-1} (figure 4 a b c)

C'est la zone d'aborption des cycles aromatiques monosubstitués ainsi que des groupements CH_2 cycliques et aliphatiques. On constate des différences très sensibles entre isomères et notamment l'existence d'un pic supplémentaire net dans le cas des isomères de haut point de fusion. Ce pic est situé entre 720 cm^{-1} et 780 cm^{-1}.

VII CONCLUSIONS

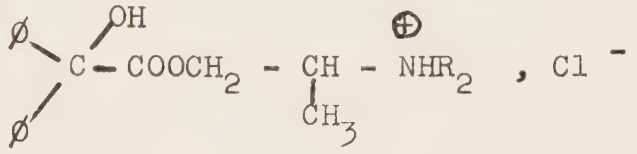
I°/- La méthode employée par STERNBACH et KAYSER (31) conduit bien aux dérivés " normaux " de formule :



qui sont les dérivés de haut point de fusion.

2°/- La méthode de BLICKE et MAXWELL (20) conduit à un mélange d'isomères

L'isomère de bas point de fusion a pour formule :



il s'agit d'un dérivé " anormal ".

Il est vraisemblable que l'isomérisation débute avec l'extraction de la base aminohalogénée.

Le taux massif de cette isomérisation peut s'expliquer de trois manières :

a)- l'isomère anormal se forme massivement avant l'estérification ;

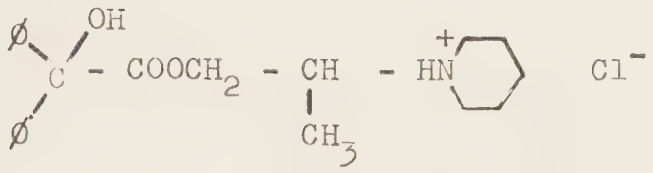
b)- l'isomère anormal est plus réactif ;

c)- la réaction procède par l'intermédiaire d'un ion éthylène iminium et l'attaque dépend de facteurs stériques de l'amine de départ ;

L'hypothèse b est peu plausible.

3°/- Le produit décrit par FORD MOORE et Coll. (32) et F.F. BLICKE et Coll. (20) correspond probablement à la formule :

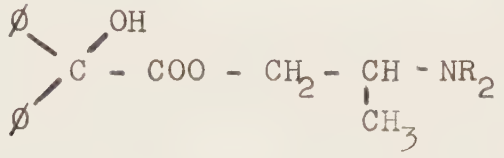
../..



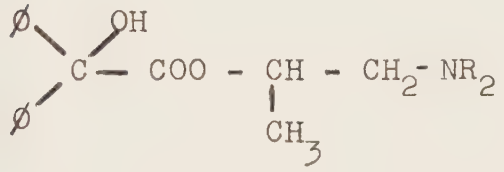
ou à un mélange d'isomères.

Cela signifie que la réaction du benzilate de potassium sur les N-(chloro-2' propyl)amine est sans doute isomérisante.

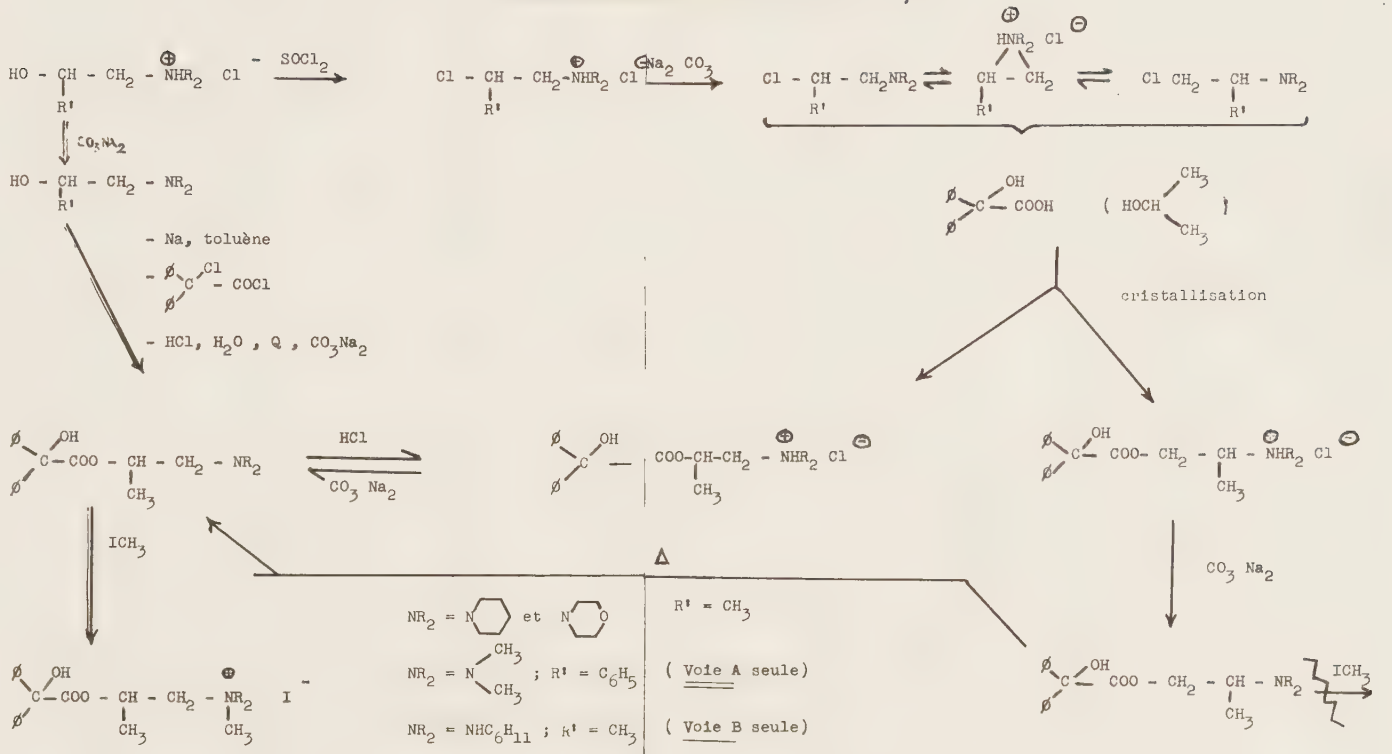
4°/- Les bases de formule :



s'isomérisent généralement par chauffage prolongé en



S C H E M A R E C A P I T U L A T I F

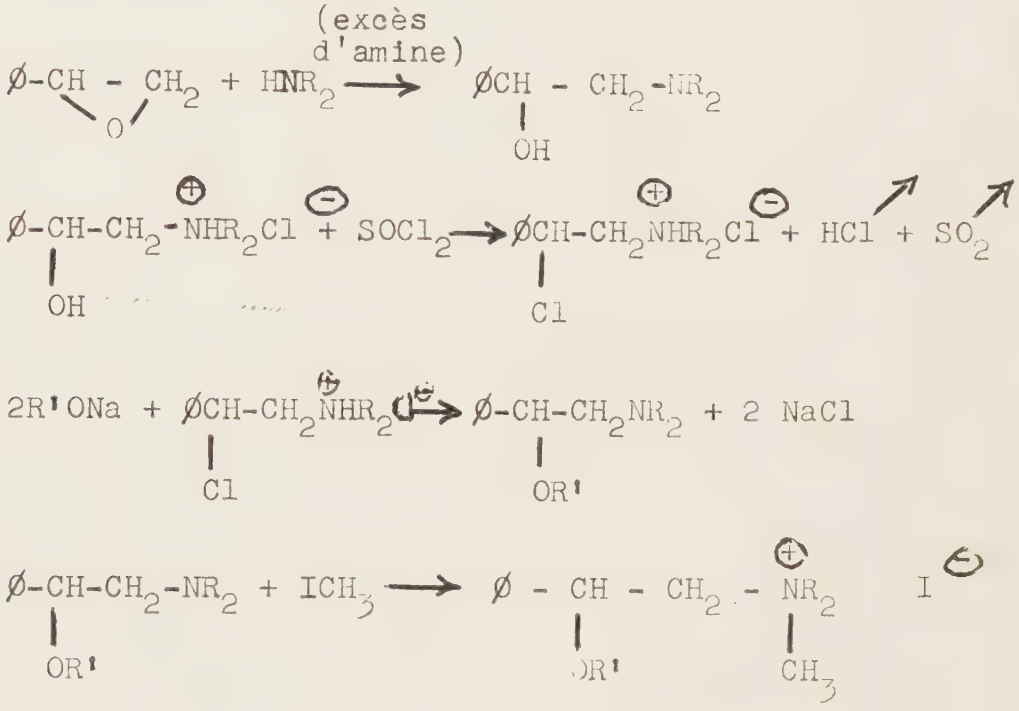


CHAPITRE V - AMINOETHERS DERIVES DE LA PHENYLETHYLAMINE

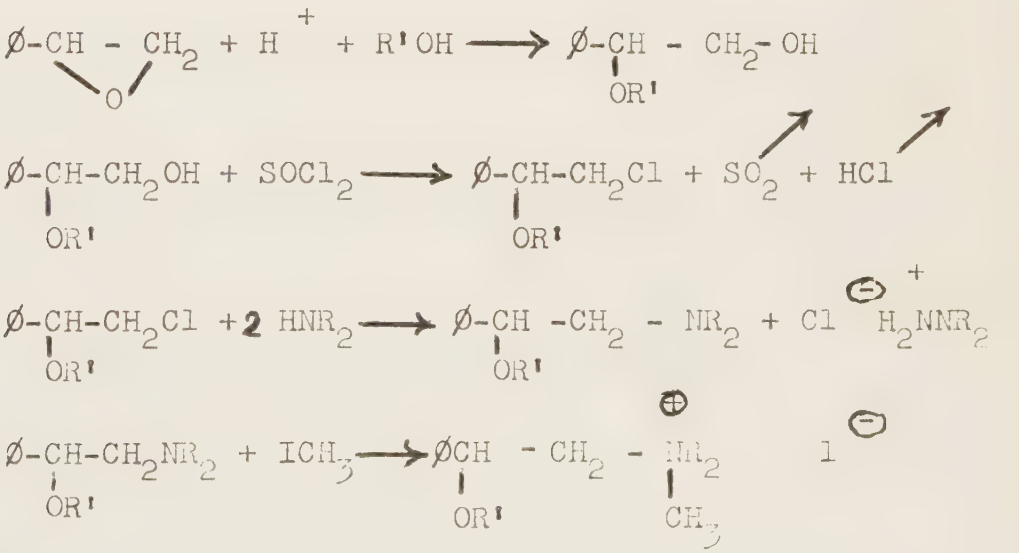
I - Généralités

Ces aminoéthers ont été préparés par 3 méthodes :

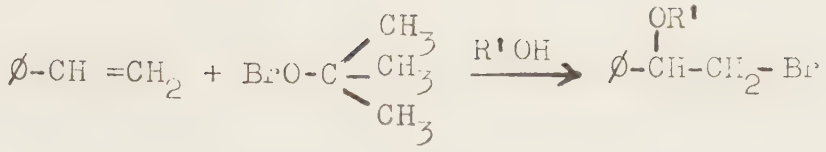
Méthode A

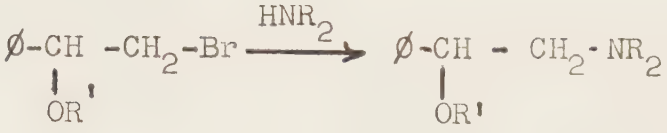


Méthode B



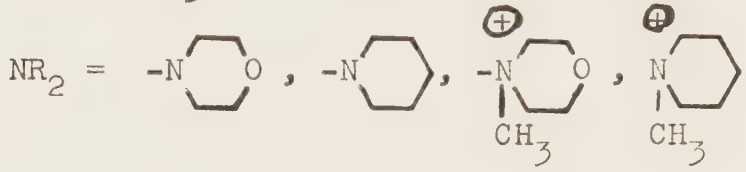
../..

Méthode C 

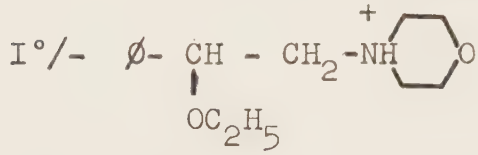


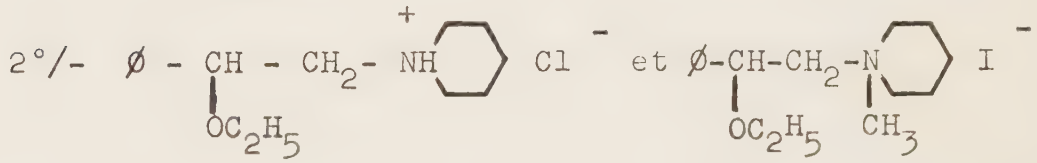
Dans les exemples étudiés, nous avons préparé dans le but de comparer ces méthodes :

$R' = C_2H_5$

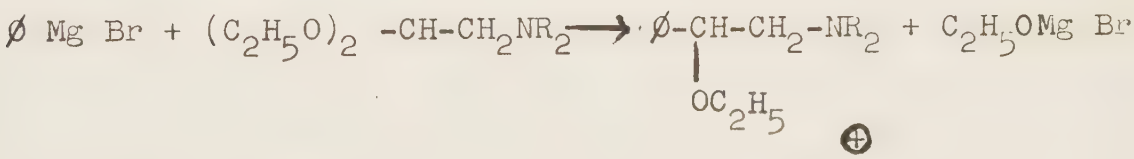
$NR_2 =$ 

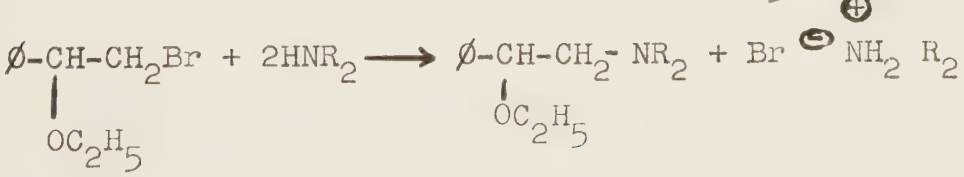
Ces dérivés ont été comparés à ceux préparés antérieurement par KAYE et KOGON (5).

1°/- 

2°/- 

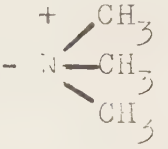
Le principe des méthodes employées par ces auteurs était le suivant :

a) 

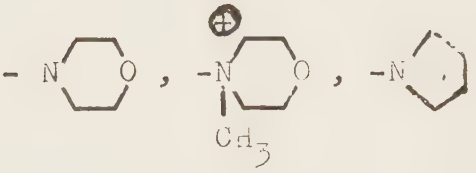
b) 

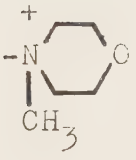
../..

Nous décrirons en outre quelques dérivés préparés par une seule méthode, dans un but purement pharmacologique :

$R^1 = C_2H_5$ $\quad NR_2 =$ 

$R^1 = C_3H_7$ $\quad NR_2 =$

$R^1 = {}_i\,C_3H_7$ $\quad NR_2 =$ 

$R^1 = CH_2\text{-}CH_2 - C_6H_5$ $\quad NR_2 =$ 

II - Préparation des aminoalcools à partir de l'oxyde de Styrène

I)- Principe de la méthode.-

En milieu neutre ou basique, l'ouverture des époxydes peut s'effectuer par un mécanisme SN_2 . L'attaque porte alors sur le carbone le moins substitué.

Pour l'oxyde de styrène, le processus est le suivant :

Ainsi, l'action des amines sur l'oxyde de styrène conduira principalement aux aminoalcools de formule (I)

$$\text{Ø-CH(OH)-CH}_2\text{-NR}_2 \quad (I) \qquad \text{Ø-CH(NR}_2\text{)-CH}_2\text{-OH} \quad (II)$$

Dès 1908, TIFFENEAU et FOURNEAU (34) ont obtenu avec la diméthylamine le dérivé (I). Par la suite, W.S. EMERSON (35) a généralisé la méthode et préparé toute une série d'aminoalcools.

CHAPMAN, ISAAC et PARKER (36) puis CHAPMAN et TRIGGLE (37) ont confirmé que l'isomère (II) ne pouvait se former qu'en quantité négligeable puisque les corps obtenus par cette méthode sont identiques à ceux préparés par un procédé non équivoque.

$$\text{Ø-C(=O)-CH}_2\text{Br} + \text{HNR}_2 \longrightarrow \text{Ø-C(=O)-CH}_2\text{-NR}_2 \xrightarrow{\text{Al(OCH(CH}_3\text{)CH}_3\text{)}_3} \text{Ø-CH(OH)-CH}_2\text{NR}_2$$

Ainsi, nous considérerons qu'en pratique, la méthode

../..

employée conduit de façon non ambigue à l'isomère (I,.

2)- Techniques de préparations.-

N(hydroxy-2', phényl-2' éthyl) diméthylamine

Nous avons employé la méthode décrite par TIFFENEAU et FOURNEAU (38a).

Le mélange réactionnel a été distillé sous pression réduite pour séparer la fraction E_{I2} = II7 - I2I° avec un rendement de 72%.

F chlorhydrate = I47° (Ma)

Analyse Cl% th = I7,63%
tr = I7,3I%

Pour TIFFENEAU et FOURNEAU F chlorhydrate = I47°

Selon N.B.CHAPMAN et D.J. TRIGGLE (I9) la base distille à E_{I8} = I36 - I40°.

N(hydroxy-2', phényl-2' éthyl) morpholine ; N (hydroxy-2' , phényl-2' éthyl) pipéridine ; N (hydroxy-2', phényl-2'éthyl) cyclohexylamine ; N (hydroxy-2', phényl-2' éthyl) pyrrolidine

On traite 0,2 M d'oxyde de styrène par 0,3 M d'amine. Après 5 heures de chauffage à reflux, le produit cristallise par refroidissement. Il est essoré et lavé à l'éther de pétrole (solvants de recristallisation éthanol-eau). Le chlorhydrate est préparé par action de l'acide chlorhydrique gazeux sur l'amine en solution dans l'éther (solvants de recristallisation : éthanol-éther).

3)- Caractères des produits préparés.-

Ils sont groupés dans le tableau suivant :

../..

Amines	Rendement %	F (Ma)		F X		M XX		Cl%	
		Base	HCl	(I9)	(29)	th	tr	th	tr
diméthylamine	83		I47					I7,63	I7,3I
morpholine	98	84	I88	8I-82	83-5	207	207		
cyclohexylamine	5I	92	I77					I3,83	I3,64
pipéridine	57	70		68-70	70-2	205	202		
pyrrolidine	78	58		57-58		I9I	I89		

X Cité par CHAPMAN (I9) et KLOSA (29)
XX Déterminé par anhydrotitrimétrie

4)- Quaternisation de certains aminoalcools

On traite dans 20 cm^3 d'acétone à reflux 0,0I M d'aminoalcool par 0,03M d'iodure de méthyle. Le reflux est maintenu pendant 4 heures.

Les produits obtenus sont décrits dans le tableau suivant :

Bases	Rendement	Solvants de cristallisation	F	I% théorique	I% trouvé
morpholinium	90	acétone	I45 (MeI0) Xa I44 (Me 2) XXa	36,39	36,I7
triméthyl-ammonium	95	éthanol-éther	227 (Me I0) Xa 225 (Me 2)	4I,36	4I,40
pipéridinium	82	éthanol-éther	I49 (Me I0) Xb I46 (Me 2)	36,60	36,72
pyrrolidinium	87	éthanol-éther	I3I (Me I0) XXb I26 (Me 2)	38,I5	38,35

X Selon CHAPMAN et TRIGGLE (I9)

a . F = 22I - 223° b . F = I36 - 7°

XX Selon C.T. BAHNER et Coll. (38b) (38c)

a ..F = I47 b . F = I30,5 - I3I°

../..

III - Préparation des dérivés aminchalogénés

I/- Principe

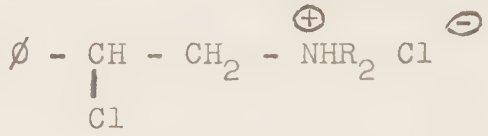
Selon J.F. KERWIN, G.E.ULLYOT, R.C. FUSON et C.L.ZIRKLE (23) , l'action du chlorure de thionyle sur les chlorhydrates de β aminoalcool n'est pas isomérisante lorsque la température est peu élevée.

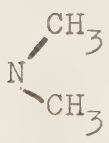
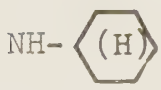
2/- Technique

On porte 2 heures à reflux dans 100 cm^3 de benzène 0,1 M de chlorhydrate d'aminoalcool et 0,12 M de chlorure de thionyle. On lave avec un peu d'acétone et abondamment à l'éther puis on recristallise dans éthanol-éther.

3/- Caractères des produits préparés

Ils sont décrits dans le tableau suivant :



NR_2	Rendement %	F°	$F^{\circ *}$	$F^{\circ **}$
	94	209 (Me 10) I99 (Me 2)	202-4	
	88	I94 (Me 10) I92 (Me 2)	200-2	I89
	65	I92 (Me 10) I87 (Me 2)		
	46	I78 (Me 10) I75 (Me 2)	I76-8	I72-2,5
	43	I50 (Me 10) I49 (Me 2)		I49-5I

* F cité par J.KLOSA (29) - ** F cité par CHAPMAN et TRIGGLE (I9)

../..

IV- Préparation des aminoéthers par la méthode A

I/- Principes généraux

La réactivité des dérivés β aminohalogénés peut être de l'un des 4 types suivants :

(I) $\phi - CH(Cl) - CH_2 - NR_2 \xrightarrow[\ominus OR']{SN_2} \phi - CH(OR') - CH_2 - NR_2$

(II) $\phi - CH(Cl) - CH_2 - NR_2 \xrightarrow[\ominus OR']{SN_I} \phi - CH(OR') - CH_2 - NR_2$

(III) $\phi - CH(\overset{\oplus}{N}R_2) - CH_2 \; X^{\ominus} \xrightarrow[\ominus OR']{SN_2} \phi - CH(NR_2) - CH_2 - OR'$

(IV) $\phi - CH(\overset{\oplus}{N}R_2) - CH_2 \; X^{\ominus} \xrightarrow[\ominus OR']{SN_I} \phi - CH(OR') - CH_2 - NR_2$

L'expérience montre que les dérivés obtenus répondent à la formule :

$$\phi - CH(OR') - CH_2 - NR_2$$

ce qui permet d'écarter le mécanisme (III).

De plus, il est connu que les ions iminium se forment très rapidement dans cette série, si bien qu'il est probable que cette transformation précède l'éthérification. Dans ces conditions, l'étape suivante ne peut être que la formation du carbocation secondaire.

$$\phi - \overset{\oplus}{C}H - CH_2 - NR_2$$

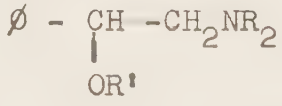
../..

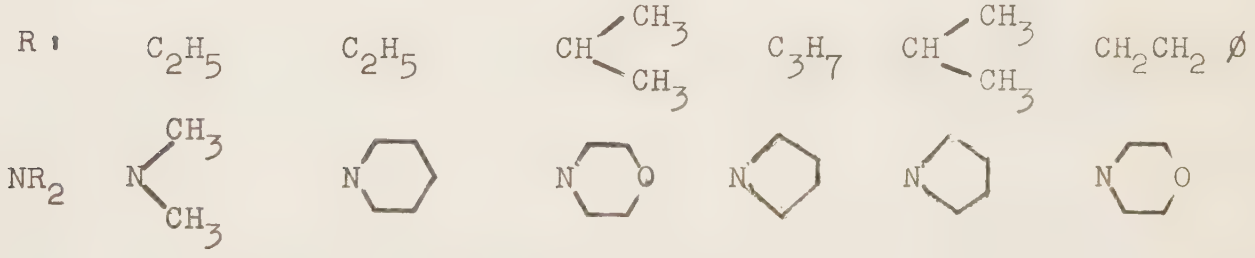
La formation du carbocation serait alors déclenchée par la neutralisation de $X^{\ominus}$.

Ainsi, le mécanisme (IV) paraît être le plus plausible.

2/- Protocole général

Dans 50 cm^3 de toluène sec, on sode 0,04 M d'alcool, puis on introduit en suspension dans 20 cm^3 de toluène 0,02 M de chlorhydrate du dérivé aminohalogéné (lorsque l'alcool est l'éthanol, on l'utilise également comme solvant). On porte à reflux (6 à 20 h.)





R'	C_2H_5	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	C_3H_7	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2\phi$
NR_2	$N(CH_3)_2$	N	N	N	N	N
Reflux (heures)	6	8	18	18	20	6

Le chlorure de sodium formé est éliminé par filtration et on évapore sous vide le filtrat.
L'aminoéther est extrait par l'acide chlorhydrique dilué, puis après alcalinisation on reprend la base par l'éther et on évapore à sec. On prépare ensuite le chlorhydrate et l'iodométhylate ou seulement l'un des deux.

3/ - Préparation de l'iodure de N(éthoxy-2' phényl-2' éthyl)triméthyl-ammonium

Après extraction, l'aminoéther à l'état de base est mis en solution dans 20cm^3 d'éthanol et traité par 0,06 M d'iodure de méthyle. On laisse 2 heures à température ambiante et on traite par l'éther. L'iodométhylate est isolé par filtration. Il est

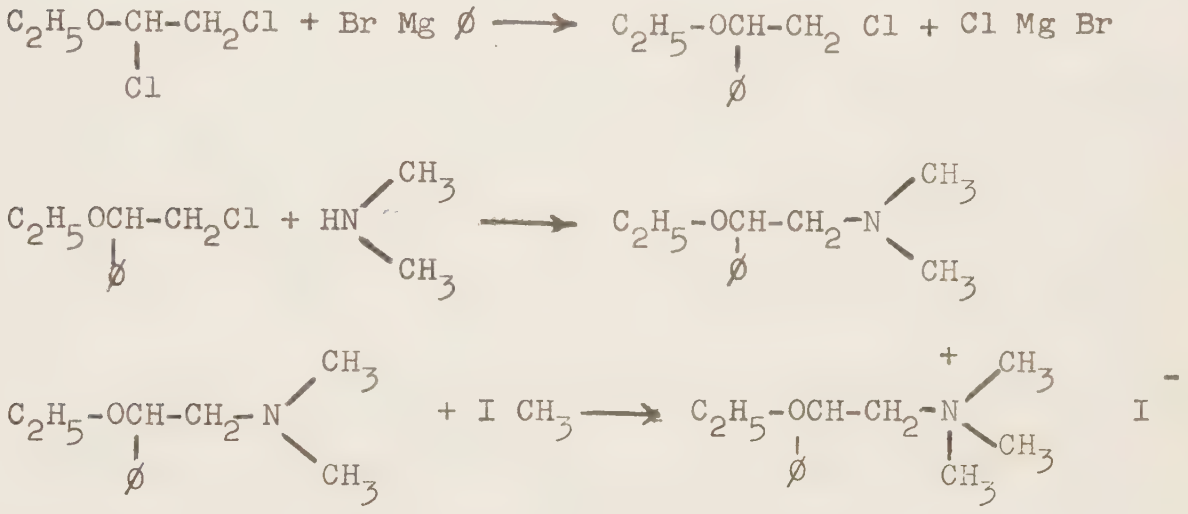
../..

recristallisé dans un mélange alcool-éther (solvants anhydres).

Rendement = 38%
F = I58° (Ma)

Analyse : th = 37,95
tr = 37,48

Ce dérivé a été préparé antérieurement par TIFFENEAU (38a), selon la méthode suivante :



Utilisant un procédé analogue, KAYE et KOGON (5) décrivent cependant des produits de caractéristiques assez différentes

	TIFFENEAU (38a)	KAYE et KOGON (5)
- chlorhydrate	I34°	I50 - I5I°
- iodométhylate	I57°	I48 - I49°,5
- base	E_{19} = II8-II9 E_{76} = 229-230	E_{20} = II5 - I23

4/- Préparation du chlorhydrate de N(éthoxy-2' phényl-2' éthyl)pipéridine

L'aminoéther (base) est mis en solution dans l'éther sec. On fait barboter lentement de l'acide chlorhydrique gazeux et un léger précipité apparaît rapidement. On maintient le dégagement

../..

d'HCl pendant quelques secondes seulement et on isole par filtration le précipité (quelques centaines de mg d'impuretés F = 200°).

On fait à nouveau barboter HCl gazeux dans la solution éthérée pendant plusieurs minutes. On isole cette fois un chlorhydrate qui fond à I50°.

Rendement = 40%

Après recristallisation dans un mélange isopropanol-éther, le point de fusion se stabilise à I5I°.

Analyse Cl% th = I3,I7
tr = I2,93

Le dérivé précédent a été antérieurement préparé et décrit par les carcatéristiques suivantes :

CERM (I)	KAYE et KOGON (5)
E_{IO} = I45° - I46°	E_{IO} = I34 - 6° ; E_{I9} = I53°
F HCl = I37°	F HCl = I5I - 2°

5/- Préparation de l'iodure de N (éthoxy-2', phényl-2' éthyl, N méthyl-pipéridinium — En solution dans 20 cm^3 d'éther l'aminoéther précédent (base = 0,02 M) est traité par l'iodure de méthyle en excès (0,06 M). Après I2 heures, on recueille l'iodométhylate par essorage et on lave à l'éther.

Rendement = 40%

F (Ma) = I62 - I65°

Analyse I% th = 33,9
tr = 33,6

Ce produit a été antérieurement préparé par KAYE et KOGON (5)

F = I65 - 7°

6/- Préparation du chlorhydrate de N- (isopropyloxy-2' phényl-2'éth morpholine

Lorsqu'on traite /partir une solution dans l'éther d'aminoéther (base) il se forme un précipité abondant du chlorhydrate correspondant.

Rendement = 76%

../..

Après recristallisation dans un mélange isopropanol-éther, les caractéristiques du chlorhydrate sont les suivantes :

F = 207 (Me 2) - 2I0 (Me I0)

Analyse Cl %

th = I2,39

tr = I2,43

	C	H	N
th	63,04	8,4I	4,90
tr	62,I5	8,38	4,79

(Ce produit s'hydrate facilement ce qui peut expliquer le résultat sur C).

7/- Préparation de l'iodure de N (isopropyloxy-2', phényl-2'éthyl)-N méthyl-morpholinium

L'aminoéther (base = 0,02 M) chauffé 4 h à reflux dans l'acétone avec un excès d'iodure de méthyle (0,06 M) conduit après évaporation à sec au dérivé recherché.

Rendement = 89%

Après recristallisation dans un mélange alcool-éther, les caractéristiques de ce produit sont les suivantes :

F = I93 (Me 2) - I95 (Me I0)

Analyse

	C	H	N	I
th	49,I0	6,65	3,58	32,48
tr	49,2I	6,67	3,63	32,49

8/- Préparation du chlorhydrate de N(phényl-2', propyloxy-2'éthyl)-pyrrolidine*

La préparation est analogue à celle du dérivé précédent

Rendement = 69%

F = I46°(Me I0) - I45°(Me 2)

Analyse Cl %

th = I3,20

tr = I3,22

Ce dérivé a été antérieurement décrit dans un brevet du CERM (I)

* L'iodométhylate a également été préparé de façon non quantitative (I % = 33,9). Ce produit est très hygroscopique.../..

Base : E_{I3} = I46°
HCl : F = I23°

9/- Préparation du chlorhydrate de N(phényl-2', isopropyloxy-2'éthyl)-pyrrolidine

Le sel cristallise dans l'éther lorsqu'on traite une solution éthérée de base par l'acide chlorhydrique gazeux. Le produit est recristallisé dans l'alcool-éther.

Rendement = 49%

F = I84° (Me IO) - I82° (Me 2)

Analyse Cl%

th = I3,20
tr = I3,I9

IO/- Préparation de l'iodure de N-[(phényl-2" éthoxy)-2', phényl-2' éthyl] N-méthyl morpholinium

L'aminoéther (0,02 M) est traité par un excès d'iodure de méthyle (0,06 M) dans 40 cm^3 d'acétone.

Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures.

L'iodométhylate est isolé après traitement par l'éther sec et quelques cm^3 d'acétate d'éthyle.

Le produit est recristallisé dans un mélange alcool-éther (solvants secs). Il importe de ne pas élever la température au cours des opérations de recristallisation.

Le produit obtenu fond à I89° (Me 2) I9I° (Me IO)

L'analyse fournit les résultats suivants :

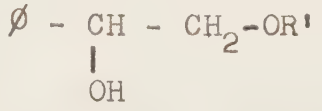
	C%	H%	N%	I%
th	55,60	3,09	6,I8	27,97
tr	55,84	2,97	6,I4	28,02

../..

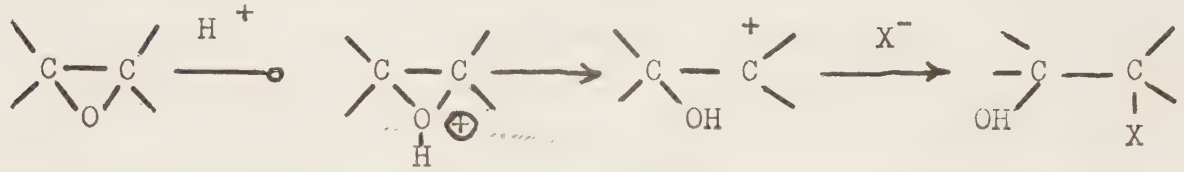
V - Préparation des aminoéthers par la méthode B

I/- Principes généraux.-

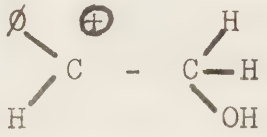
Selon EMERSON (35a), l'oxyde de styrène traité en milieu acide par un alcool R'OH conduit aux alcools-éthers de formules :



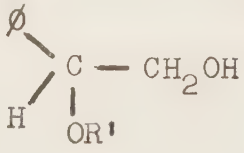
En fait, on considère actuellement que la réactivité des epoxydes en milieu acide est du type suivant :



Dans le cas de l'oxyde de styrène, le carbocation le plus stable est vraisemblablement :



si bien que le dérivé obtenu devrait être :



Nous avons préparé l'alcool-éther de départ par la méthode d'EMERSON dans le cas où R' = C_2H_5.

Le dérivé halogéné a été obtenu en traitant l'alcool-éther par $SOCl_2$.

Enfin, l'halogénoéther a été mis en présence d'une amine HNR_2.

Lorsque NR_2 = et NR_2= , le chlorhydrate d'aminoéther préparé(caractérisé par son point de fusion et son

../..

spectre IR) répond à la formule :

$$\emptyset - CH(OC_2H_5) - CH_2 - NR_2$$

Dans ces conditions, il est permis de penser que les conclusions d'EMERSON sont erronées.[X]

2/- Expériences.-

a)- Préparation de l'alcool-éther de départ :

On place dans un ballon 0,6 M d'éthanol et II gouttes d'acide sulfurique. Après chauffage jusqu'à ébullition, 0, 4 M d'oxyde de styrène sont introduits en 15 minutes et le reflux est maintenu pendant 4 heures.

Après refroidissement, on neutralise l'acide sulfurique par une petite quantité d'ammoniaque et on distille sous vide pour recueillir la fraction $E_{14} = 115°$ avec un rendement de 54%.

b)- Préparation de l'halogéno-éther :

On introduit 0, 1 M du dérivé précédent dans 0,2M de chlorure de thionyle en 1 heure. Après chauffage à reflux pendant 2 heures, on distille sous pression réduite.

On recueille la fraction $E_{14} = 110°$ avec un rendement de 32%.

c)- Préparation des aminoéthers :

On porte à reflux pendant 12 h. 0,02 M du dérivé éther halogéné en solution dans 20 cm^3 d'amine.

On laisse refroidir et on élimine par filtration le chlorhydrate de l'amine de départ. L'excès d'amine est évaporé sous vide. Mis en solution dans l'éther sec, le résidu est traité par l'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate cristallise.

chlorhydrate de N(éthoxy-2', phényl-2' éthyl)pipéridine

On isole d'abord 200 mg de chlorhydrate de pipéridine, puis en poursuivant le barbotage d'HCl on obtient le produit brut qui fond à 150°. On recristallise dans l'isopropanol, puis dans

---

X Selon SHAPIRO et Coll. (35b), l'action de $SOCl_2$ sur certaines phényl-éthanolamines peut s'accompagner d'une isomérisation consécutive à un transfert électronique concerté. Toutefois, ce type de réaction paraît peu plausible dans le cas de l'alcool éther indiqué par EMERSON (35a) ../..

un mélange isopropanol-éther.

F = I5I° (Ma)
Rendement = 60%

Analyse Cl %

th = I3,17
tr = 13,08

Le dérivé préparé par KAYE et KOGON (5) fond à I5I° - 2°. Le corps précédent est identique à celui obtenu par la méthode A : les points de fusion sont les mêmes et le point de fusion du mélange n'est pas déprimé ; les spectres IR sont superposables (cf. figure 5).

chlorhydrate d'(éthoxy-2' phényl-2' éthyl)-4 morpholine

Le produit brut fond à 202°. Après recristallisation dans l'isopropanol-éther .....

F = 209-13°C (Me 2 - 10) (Le dérivé préparé par KAYE et KOGON (5) fond à 208 - 9°).

Rendement : brut = 98% 1/1 = 60%

Analyse Cl%

th = I3,03
tr = I2,93

d)- Préparation de l'iodure d'(éthoxy-2',phényl-2' éthyl)-4 , méthyl-4 morpholinium

On chauffe à reflux dans 20 cm^3 d'acétone 0,01 M d'amino-éther et 0,04 M d'iodure de méthyle.

Après évaporation sous vide, on recueille en traitant par l'éther un produit brut qu'on recristallise dans un mélange éthanol-éther.

Rendement : 90%
F = I93 - I96° (Me 2 - 10)

Analyse :

	I	C	H	N
th	33,68	47,74	6,37	3,7I
tr	33,77	47,65	6,53	3,63

../..

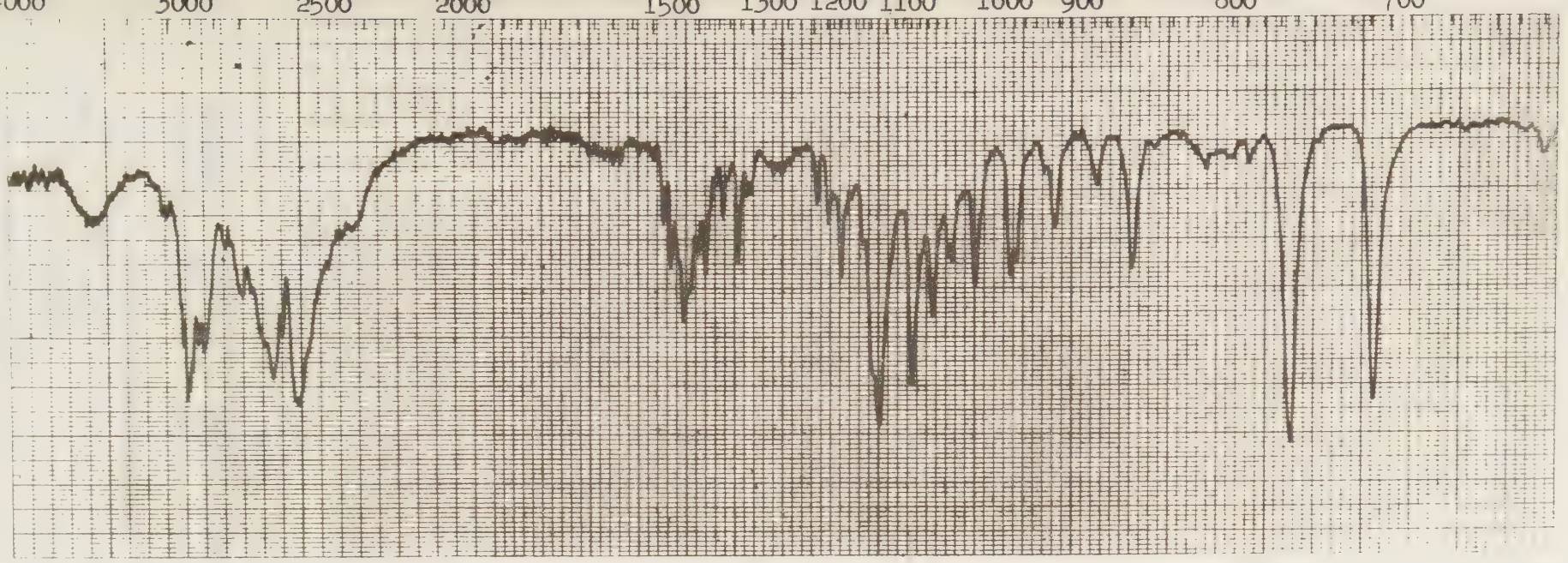
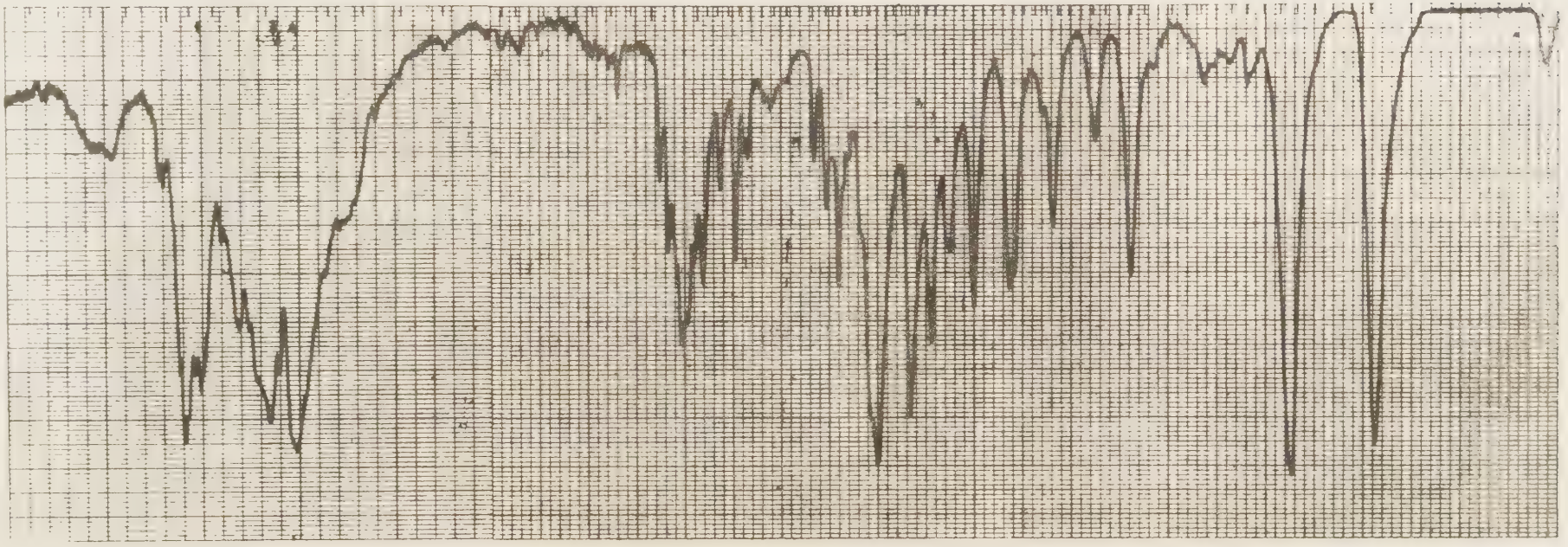


figure 5 Méthode B



VI - Préparation des aminoéthers par la méthode C

Selon plusieurs brevets du CERM (I) (2) (3) (4 , cette méthode a été mise en oeuvre pour préparer des molécules de formule générale : $\emptyset - \underset{\underset{OR'}{|}}{CH} - CH_2 - NR_2$

Nous avons essayé un certain nombre de ces molécules en pharmacologie.

Par la suite, la bibliographie nous a montré (cf. chapitre I) que les points de fusion de quelques dérivés n'étaient pas identiques à ceux de molécules réputées analogues.
Ainsi, avons-nous été conduits à pratiquer nous-mêmes la technique du CERM pour tenter d'expliquer ces divergences.

1)- Réactions d'alcoxybromuration par l'hypobromite de tertiobutyle

La technique employée par le CERM (1) dérive d'une méthode initialement publiée par KERGOMARD (39). Cet auteur décrit une préparation de l'hypobromite de tertiobutyle à partir de l'eau de Javel :

$$ClONa + BrNa \longrightarrow BrONa + ClNa$$

$$BrONa + H^+ + HOC(CH_3)_2CH_3 \longrightarrow BrOC(CH_3)_2CH_3 + H_2O + Na^+$$

Réagissant sur du cyclohexène en solution méthanolique, l'hypobromite de tertiobutyle brut fournit le bromo 2 méthoxycyclohexane (39).

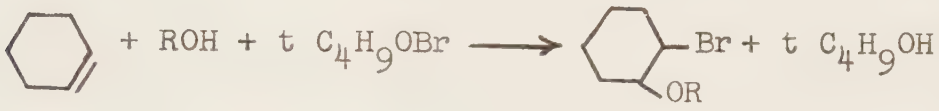
Ultérieurement, WALLING et PADWA (40), puis GENESTE et KERGOMARD (4I) ont proposé une purification de l'hypobromite de tertiobutyle.

GENESTE et KERGOMARD (4I) et plus récemment NAUDET et Coll. (42) ont décrit un procédé préparatoire permettant d'obtenir de façon simple un hypobromite de tertiobutyle assez pur.

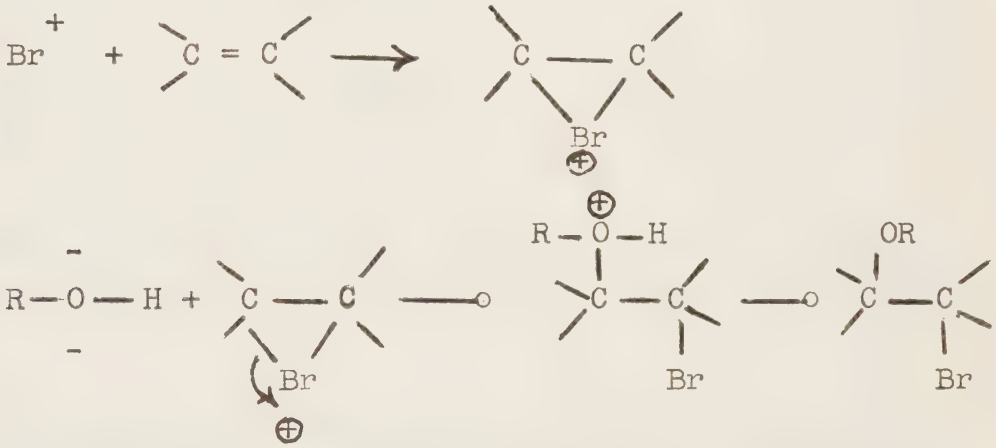
../..

La technique mise en oeuvre par le CERM (1) semble être celle de GENESTE et KERGOMARD (41) . Selon NAUDET et Coll. (42) l'hypobromite de tertiobutyle ainsi obtenu renferme des traces d'acide acétique, de brome et d'alcool tertiobutylique.

Quoi qu'il en soit, c'est avec ce réactif que KERGOMARD et Coll. (39) (41) ont pu réaliser diverses réactions d'alcoxybromuration du type suivant :

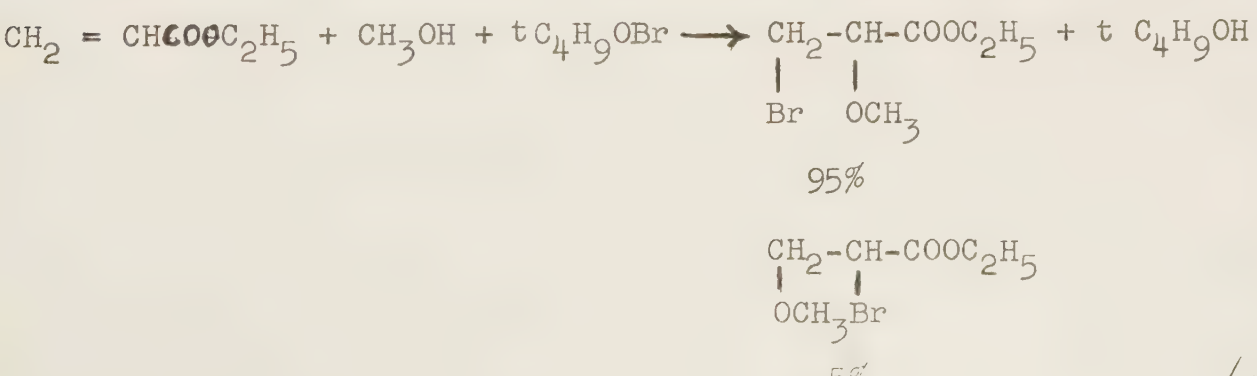


Ces auteurs suggèrent que la réaction procède par addition électrophile



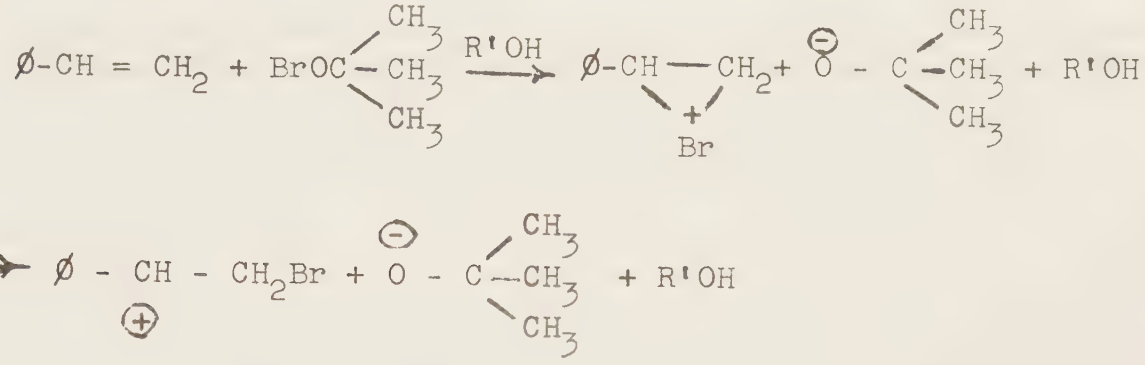
Lorsque R est volumineux, le produit intermédiaire est instable et R peut être aisément échangé par R' moins volumineux.
L'ouverture de l'ion bromonium cyclique s'effectue vraisemblablement de telle sorte que le carbocation le plus stable se forme.

Ainsi, par exemple, selon GENESTE et KERGOMARD (41) :



../..

Dans le cas du styrène, il parait logique d'admettre le mécanisme suivant :



Dans un travail récent, BRESSON, DAUPHIN, GENESTE, KERGOMARD et LACOURT (43) ont apporté deux séries de renseignements nouveaux :

a)- Les impuretés de la réaction d'éthoxybromuration du cyclohexène sont les suivantes :

- Bromo 2 cyclohexanol (formation due à l'eau contenue dans le milieu réactionnel)

- Terbutoxy-I, Bromo-2 cyclohexane (la quantité de cette impureté augmente lorsqu'on diminue l'excès d'éthanol)

- Trans dibromo-I-2 cyclohexane (la quantité augmente en présence d'un excès de Br Na)

- Trans bromo-I chloro-2 cyclohexane

../..

b)- La méthoxybromuration du styrène conduit au Bromo-I méthoxy-2 phényl-2 éthane. La démonstration de cette structure a été donnée par l'étude de la vitesse d'acétolyse (43) (44). L'éthoxybromuration du styrène conduit au Bromo-I méthoxy-2 phényl-2 éthane (43).

Notons que le Bromo-I éthoxy-2 phényl-2 éthane se trouve décrit en même temps par plusieurs auteurs et par le brevet CERM.

CERM (I)	KERGOMARD (43)	LAUER et SPIELMAN (45)
E_{10} = 129 - 33°	E_{13} = 123 - 4°	E_{10} = 115 - 7°
n_D^{25} = 1,5217	n_D^{20} = 1,44 - 1,53	n_D^{18} = 1,5385

Sur le plan théorique, il semble donc que la méthode employée par le CERM doive conduire aux dérivés de formule :

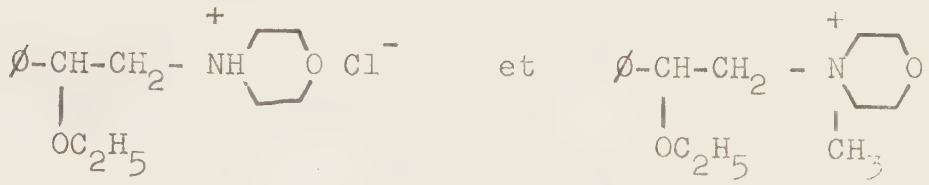
$$\text{Ø} - \underset{\underset{\text{OR'}}{|}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{NR}_2$$

ainsi qu'il est dit dans les brevets du CERM (1) (2) (3) (4). Toutefois, il n'est pas exclu que se forment également diverses impuretés.

../..

2)- Mise en oeuvre de la méthode C.

Nous avons préparé par cette méthode les dérivés :



que nous avions également obtenus par la méthode B.

Le chlorhydrate précédemment cité est décrit à la fois par le brevet CERM (1) et par KAYE et KOGON (5) faisant l'objet d'une nette différence de point de fusion (dans le premier cas F = 187°, dans le second F = 208 - 9°).

a)- Préparation de l'hypobromite de tertiobutyle

Nous avons suivi les conditions opératoires de NAUDET et Coll. (42).

Sur 0,8 M, on obtient 96 g de produit qui est lavé une fois à l'eau glacée, puis séché sur $CaCl_2$. R = 80%.

b)- Préparation de l'éther bromé (I)

Après distillation, nous avons recueilli la fraction E_{20} = 148 - 50°.

R = 34% (à partir de l'hypobromite de tertiobutyle).

c)- Préparation de l'aminoéther

α Base

On opère sur 0,2 M de dérivé précédent et 0,4 M de morpholine dans 100 cm^3 de toluène.

L'ensemble est traité comme il est dit dans le brevet CERM (1). On obtient 17,5 g de produit que la distillation sous pression réduite

../..

sépare en trois fractions :

Fraction I	E_{10} = I60 - 70	I0 g
Fraction II	E_{10} = I70 - 3	3 g
Fraction III	Résidu de distillation	

La détermination de M (M.th = 235) par anhydrotitrimétrie donne les résultats suivants :

Fraction I	Mtr = 235 ; 235
Fraction II	Mtr = 228 ; 229

le spectre IR des trois fractions est identique [X] et ne laisse apparaître aucune trace de Ø-CH(OH)-CH_2-N⟨⟩O [XX] (R = 36%).

β Chlorhydrate

La base est mise en solution dans l'isopropanol puis traitée par un courant d'acide chlorhydrique gazeux. En ajoutant de l'éther sec, le produit cristallise.

Produit brut : F = I92° (KOFLER).

Après 2 recristallisations dans l'isopropanol

F = 211° (Me 10) 208° (Me 2).

Remarques X - On peut constater de très légères différences vers 1100 cm^{-1}, dans le cas du résidu.

XX - Au cours d'une première mise en oeuvre de la méthode, nous avions isolé massivement Ø-CH(OH)-CH_2-N⟨⟩O (E_{18} = I80°-2°, R=5I%).

Nous avions alors commis l'erreur d'utiliser une solution aqueuse d'hypobromite de tertiobutyle. Cette solution se forme aisément lorsque la température n'est pas assez basse, si bien que l'amino-alcool est une impureté qu'il convient de prendre en considération. Il est singulier que le point de fusion du chlorhydrate de cet amino-alcool (F=I88°) soit le même que celui de l'aminoéther décrit par le brevet CERM (1) (F=I87°). Mais il s'agit là d'un pur hasard : ainsi par exemple dans le cas où NR_2 = pipéridine, l'amino alcool fournit un chlorhydrate qui fond à 200° - 2° alors que celui de l'éther éthylique décrit par le brevet CERM fond à I37°.

../..

Les spectres IR des produits brut et recristallisé sont identiques bien que les points de fusion soient sensiblement différents. Les deux spectres sont également identiques à celui du dérivé obtenu par la méthode B. Le point de fusion du mélange n'est pas déprimé.

γ Iodométhylate

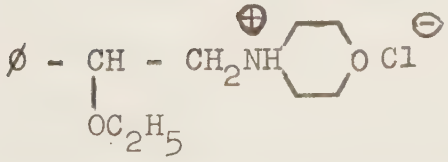
On traite à reflux pendant 3 heures : 0,005 M de base et 0,02 M d'iodure de méthyle en solution dans 20 cm^3 d'acétone. L'iodométhylate cristallise par refroidissement. R = 95%.
Produit brut F = I9I° (Me 10), après recristallisation dans éthanol F = I94° (Me 2) I98° (Me 10).
Le spectre IR du produit est identique à celui du dérivé de référence préparé par la méthode B.

3)- Discussion

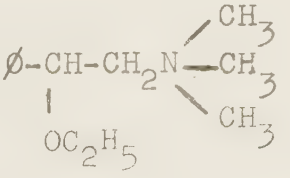
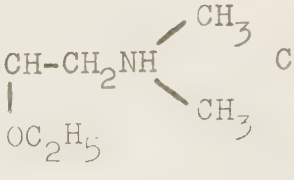
L'expérience précédente confirme la validité d'ensemble des brevets CERM (1) (2) (3) (4).

Convenablement utilisée la réaction d'alcoxybromuration du styrène par l'hypobromite de tertiobutyle en milieu alcoolique conduit aux isomères de formule $\phi\text{-}\underset{\underset{OR'}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}Br$ fournissant eux-mêmes les aminoéthers du type $\phi\text{-}\underset{\underset{OR'}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}NR_2$

Toutefois, ainsi qu'il apparaît dans le cas de



le point de fusion du produit pur varie facilement par recristallisation ce qui peut être lié soit à la présence de traces d'impuretés (qui n'apparaissent pas sur le spectre IR), soit à l'existence d'un polymorphisme. Il est à noter que d'autres divergences de points de fusion se rencontrent dans la littérature pour cette série.

Dans le cas de  I et  Cl

../..

On trouve des écarts de l'ordre de IO° entre les points de fusion décrits par KAYE et KOGON (5) et ceux cités par TIFFENEAU et Coll. (38). Pourtant les deux équipes ont utilisé des méthodes de préparation semblables.

Si les produits CERM renferment des traces d'impuretés, on peut penser, en premier lieu, qu'il s'agisse de $\text{Ø-CH(OH)-CH}_2\text{NR}_2$ ou de $\text{Ø-CH(NR}_2\text{)-CH}_2\text{OR'}$. Nous avons pris la précaution d'étudier l'action pharmacologique de $\text{Ø-CH(OH)-CH}_2\text{NR}_2$: celle-ci s'est, dans les cas envisagés, avérée très nettement plus faible que celle de l'éther correspondant (plus de 100 fois plus faible).

Nous avons, également, comparé l'action de dérivés préparés par la méthode A à celle de deux produits utilisés au CERM.

Dans le cas de $\text{Ø-CH(OC}_3\text{H}_7\text{)-CH}_2\text{-NH}^+\text{(C}_6\text{H}_5\text{)}\ \text{Cl}^-$ nous n'avons trouvé aucune différence significative de pA_2. (Récepteur muscarinique).

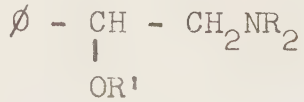
Dans le cas de $\text{Ø-CH(OC}_2\text{H}_5\text{)-CH}_2\text{-NH}^+\text{(C}_6\text{H}_5\text{)}\ \text{Cl}^-$ nous avons également mesuré des valeurs analogues de pA_2. Toutefois, pour le deuxième exemple (voir partie pharmacologique) nous n'avons pas retrouvé une action parasite de type stimulant mal définie que nous avions constatée pour le dérivé du CERM. Notons que ce produit était le seul de la série CERM pour lequel nous ayons enregistré une action semblable qu'il faut nécessairement attribuer à une impureté sans doute peu abondante puisque le pA_2 du produit principal ne semble pas influencé.

../..

N.B. Contrairement à ce que nous souhaitions, nous n'avons pas eu la possibilité d'examiner sur le plan physico-chimique les échantillons du CERM, ceux-ci, en effet, étaient épuisés au moment où nous avons eu connaissance du problème qu'ils posent.

VII - Conclusions

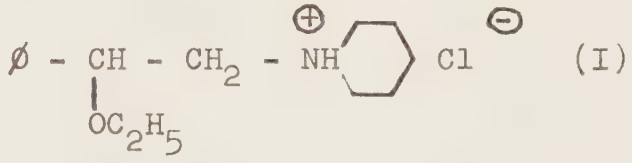
Les trois méthodes A, B et C conduisent aux dérivés de formule :



telle est par conséquent la formule de tous les β aminoéthers que nous avons été amené à préparer par ces méthodes ou encore à nous procurer par l'intermédiaire du CERM.

Nous basons notre conclusion sur les remarques suivantes :

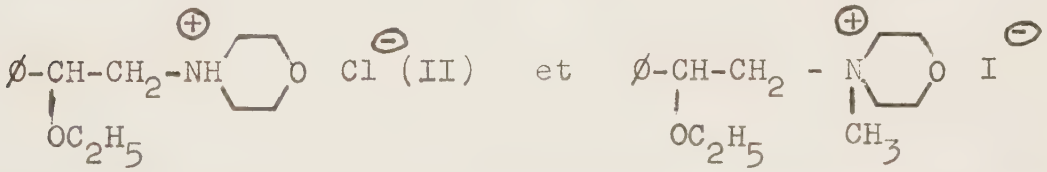
1)- Par les méthodes A et B, nous avons préparé :



(I)

les deux produits se sont avérés semblables tant par leur spectre IR que par leur point de fusion.

2)- Par les méthodes B et C, nous avons préparé :



(II) et

Là encore les produits des deux méthodes se sont avérés semblables par leur spectre IR. Le chlorhydrate obtenu par la méthode C présentait un point de fusion plus bas, mais après recristallisation celui-ci est devenu normal.

3)- Les points de fusion des produits (I) et (II) préparés, sont ceux donnés par KAYE et KOGON (5) et diffèrent sensiblement de ceux cités par le CERM (1). Nous pensons que ces écarts peuvent s'expliquer soit par l'existence d'un polymorphisme, soit par la présence de traces d'impuretés sans signification pharmacologique, soit enfin par la prise du point de fusion (au CERM) selon un procédé non classique.

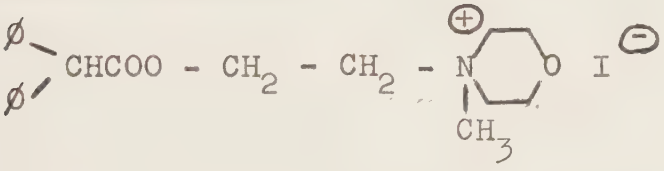
../..

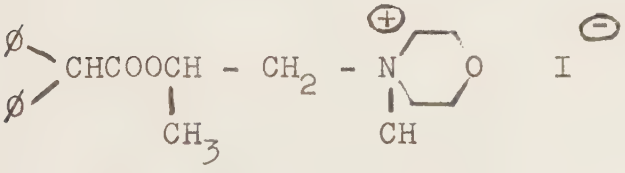
CHAPITRE VI

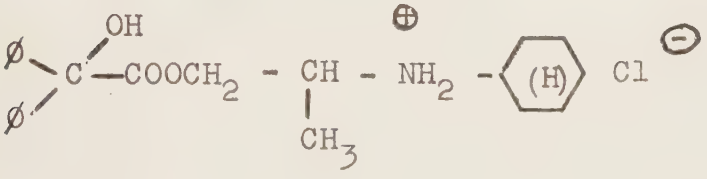
CONCLUSIONS DE LA PARTIE CHIMIQUE

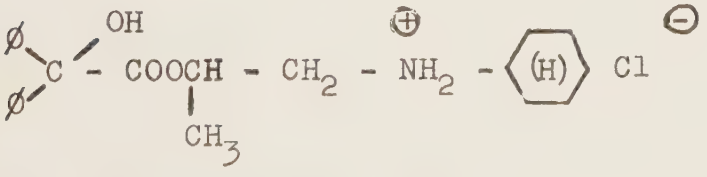
Le but de ce travail était de nous procurer un certain nombre de dérivés dont l'étude pharmacologique soit susceptible de nous renseigner sur le récepteur muscarinique. Cela nous a conduit à essayer sur jéjunum de rat, 80 molécules dont 55 ont été préparées par nous.

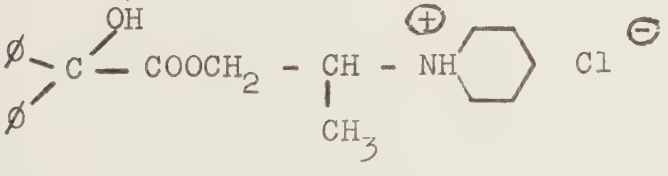
1)- Parmi les molécules préparées certaines sont à notre connaissance originales :

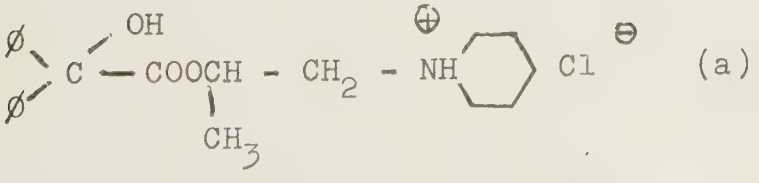




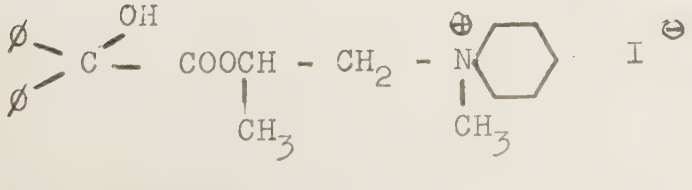




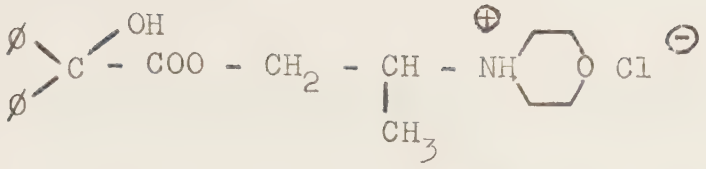


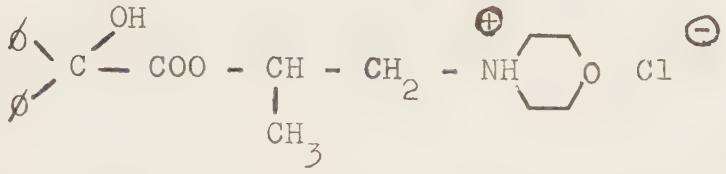


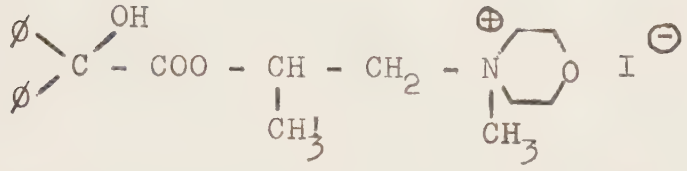
(a)

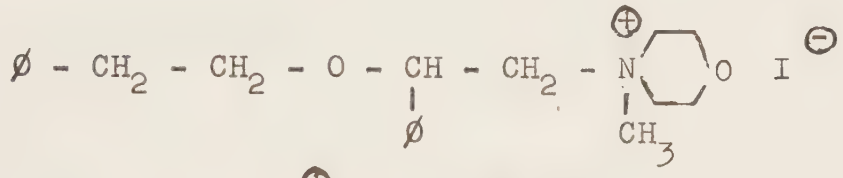


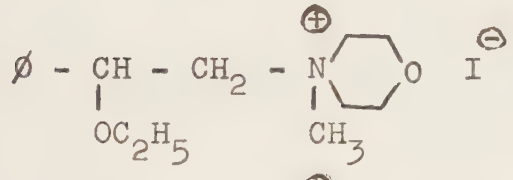
../..

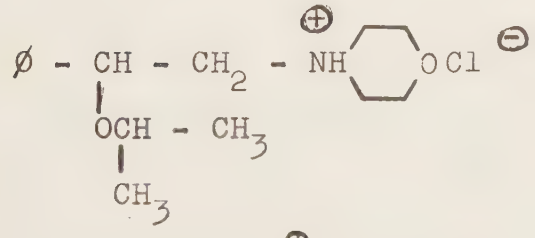


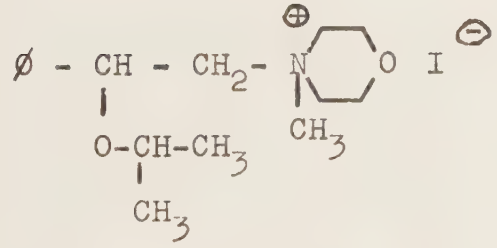


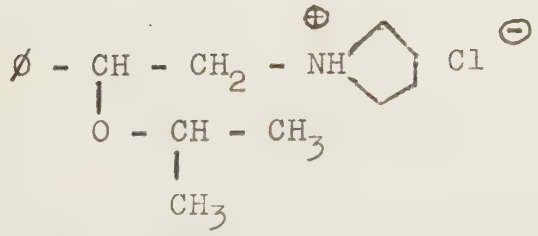




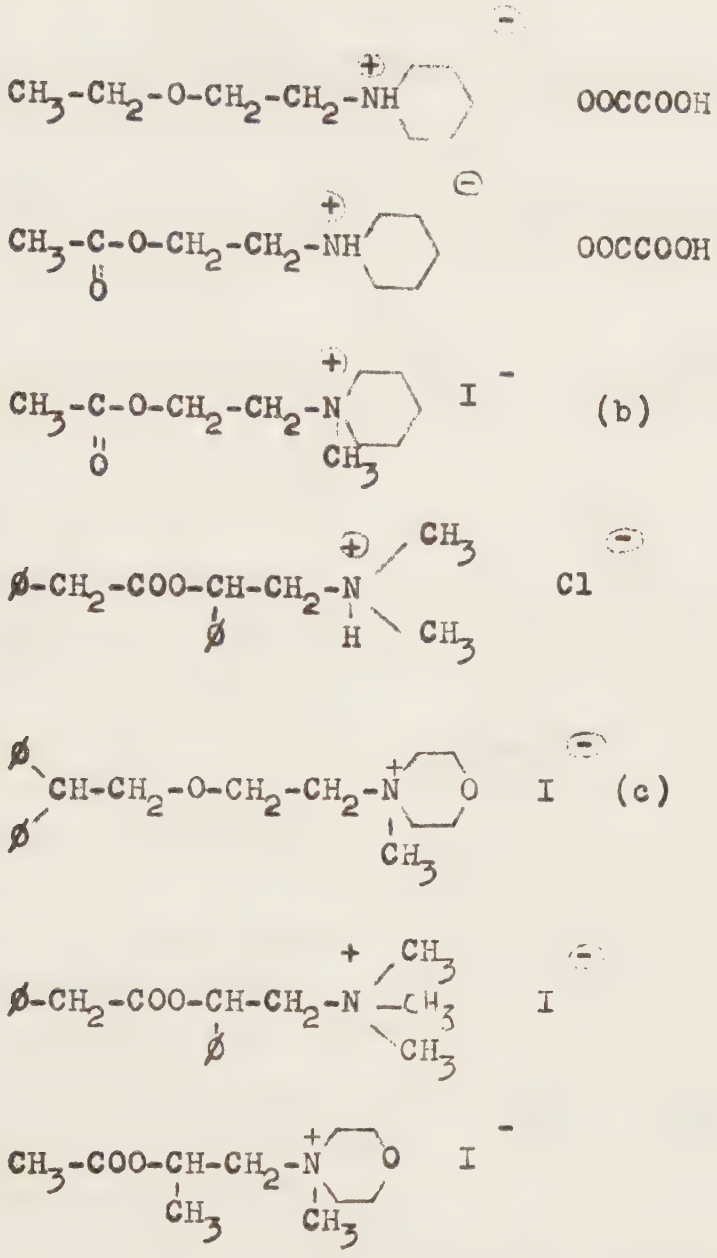








../..



(a) Cette formule est décrite par BLICKE et MAXWELL (I5) mais nous avons montré qu'il s'agit en réalité d'un dérivé isomère ou d'un mélange.

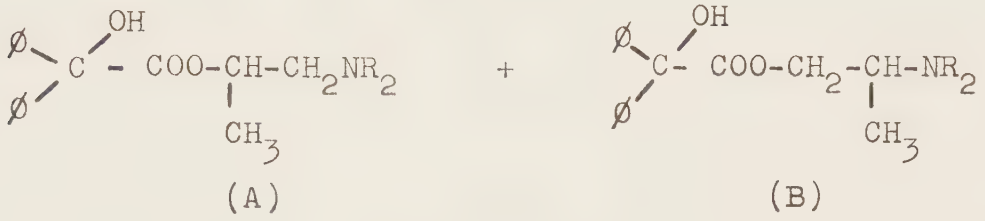
(b) Formule citée en pharmacologie (I4) mais dont la préparation ne paraît pas décrite.

(c) Le dérivé cité en pharmacologie (7) ne paraît pas chimiquement décrit.

../..

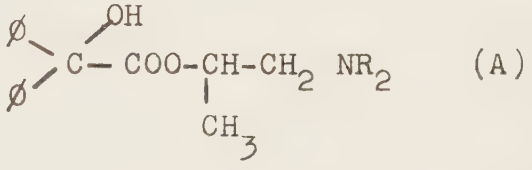
2) La préparation de divers benzilates de propanolamine nous a permis de montrer que :

a)- L'action de l'acide benzilique dans l'isopropanol sur les chloro 2 propylamines conduit à un mélange de benzilates isomères



(A) (B)

b)- L'action du chlorure d'acide benzilique sur les amino propanol 2 sodés n'est pas isomérisante et conduit aux benzilates de formule :



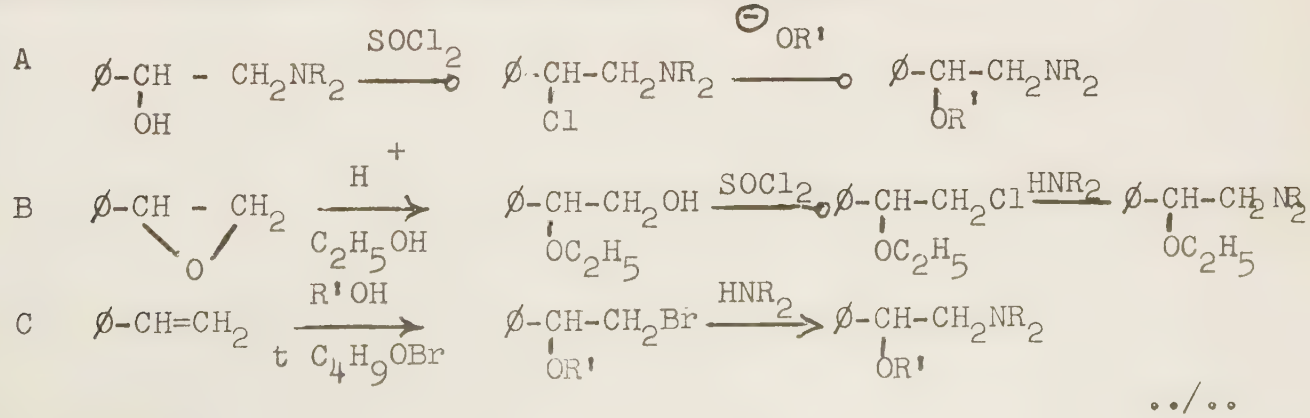
(A)

c)- Les dérivés de formule B peuvent subir une isomérisation thermique conduisant à A.

d)- Les isomères A et B se différencient nettement par leurs solubilités, leur point de fusion et leurs spectres IR et RMN.

e)- Certains dérivés préparés par action du benzilate de sodium sur les chlorhydrates de chloro 2 propylamine.sont en réalité des mélanges d'isomères (A) + (B).

3) La préparation de divers aminoéthers dérivant de la phènéthanolamine a été mise en oeuvre par plusieurs méthodes



../..

confirmant le caractère univoque de la méthode C.

BIBLIOGRAPHIE DE LA PARTIE CHIMIQUE

(I) CERM - Brevet belge N° 666 985 I6 Nov. I965

(2) MAUVERNAY,R.Y. ; BUSCH, N. Ger.offen. I,8II,767 I5 Oct. I969

(3) MAUVERNAY,R.Y. ; BUSCH N. Brit. I,II9,836 I7 Juil. I968
Appl. 20 juil. I965.

(4) BUSCH N.; VACHER J. ; MAUVERNAY R.Y. Brit. I,097,572
03. Janv. I968 - Appl. 09 Mars I965.

(5) I.A. KAYE et I.C. KOGON (I95I)
J. Am. Chem. Soc. 73 , p. 4893

(6) L. DALL'ASTA et A. PEDRAZZOLI (I967)
Bull. Chim. Thérap. (6) p. 44I

(7) F.B. ABRAMSON,R.B. BARLOW,M.G.MUSTAFA and P.P. STEPHENSON (I969)
Br. J. Pharmac. 37, p. 207.

(8) R.F. NYSTROM et W.C. BROWN (I947) J. Am. Chem. Soc., 69, p. 2548

(9) J.H. BIEL, H.L. FRIEDMAN, H.A. LEISER, E.P. SPRENGELER (I952)
J. Am. Chem. Soc. 74, p. I488

(I0) A. LESPAGNOL, Ch. LAUDE, J.P. LEMOINE (I962) Bull.Soc. Pharm.
Lille (3-4), p. I09

(II) B.V. FRANKO et J.K. FINNEGAN (I960) Arch. Int. Pharmacodyn.
I27, p. I

(I2) E.A. WEILMUNSTER et C.N. JORDAN (I945) J. Am.Chem. Soc. 67,p.4I5

(I3a) A. BOUCHERLE, G. CARRAZ, M.I. HICTER, M. BOITARD, J.P. MAZET
et S. LEBRETON (I968) Bull. Chim. Thérap. 4 , p. 256

(I3b) H.R. SNYDER et J.H. BREWSTER (I948)
J. Am . Chem. Soc., 70, p. 4230

(I3c) A.M. DOWNES, N.S. GILL et F. LIONS (I950))
J. Am . Chem. Soc., 72, p. 3466

(I4) REID HUNT et R.R. RENSHAW (I929) J. Pharmacol. 35, p. 75

(I5) TIFFENEAU et FUHRER (I9I5) Bull. Soc. Chim. (4), I5, p. I75

(I6) L.C. CHANEY et W.G. BYWATER (I942) J. Am. Chem. Soc. 64, p.970

(I7) F.P. DOYLE, M.D. MEHTA, R. WARD, J. BAINBRIDGE et D.M. BROWN
(I965) J. Med. Chem. 8, p. 57I

(I8) A.H. BROOK et I. HEILBRONN (I949) J. Chem. Soc. Suppl. I,p.I06

(I9) N.B. CHAPMAN et D.J. TRIGGLE (I963) J. Chem. Soc. p. I385

(20) F.F. BLICKE et C.E. MAXWELL (I942) J. Am. Chem. Soc. 69, p. 428

(2I) A.L. COPE et E.M. HANCOCK (I944) J. Am. Chem. Soc. 66, p. I453

(22) A. SKITA et F. KEIL (I928) Ber 6I B, p. I482

(23) F. KERWIN, G.E. ULLYOT, R.C. FUSON et C.L. ZIRKLE (I947)
J. Am. Chem. Soc., 69, p. 296I

(24) E.M. SCHULTZ, C.M. ROBB, J.M. SPRAGUE (I947) J.Am.Chem.Soc.69,
p. I88

(25) W.R. BRODE et M.W. HILL (I947) J.Am.Chem.Soc., 69, p. 724

../..

(26) S. WINSTEIN et E. GRUNWALD (I948) J. Am. Chem. Soc. 70, p.828

(27) S. WINSTEIN, C.R. LINDEGREN, H. MARSHALL et L.L. INGRAHAM (I953) J. Am. Chem. Soc. 75, p. I47

(28) D.J. BROWN, A.H. BROOK et J. HEILBRONN (I949) J. Chem. Soc. , suppl. I, p. I06.

(29) J. KLOSA (I963) J. Prakt. Chem. 2I, (I-2) p.I

(30) J.H. BILLMANN et P.H. HIDY (I943) J. Am. Chem. Soc. 65, p.760

(3I) L.H. STERNBACH et S. KAYSER (I952) J. Am. Chem. Soc. 74, p. 2220.

(32) A.H. FORD-MOORE et H.G. ING (I947) J. Chem. Soc., p. 55.

(33) S.L. SHAPIRO, H. SOLOWAY et L. FREEDMAN (I959) J. Org. Chem. 24, p. 2024.

(34) TIFFENEAU et FOURNEAU (I908) Compt. Rend., I46, P. 697.

(35a) W.S. EMERSON (I945) J. Am. Chem. Soc. 67, p. 5I6.

(35b) S.L. SHAPIRO, H. SOLOWAY et L. FREEDMAN (I958) J. Am. Chem. Soc., 80, p. 6060.

(36) N.B. CHAMPMAN, N.S. ISAAC et R.E. PARKER (I959) J. Chem. Soc. p. I925.

(37) N.B. CHAPMAN et D.J. TRIGGLE (I963) J. Chem. Soc. , p. 4835.

(38a) TIFFENEAU et FOURNEAU (I9I3) Bull. Soc. Chim., (4), I3 , p. 975.

(38b) C.T. BAHNER, E. KITE, F. PIERCE, L. MOORE, RIVES, M.D. PICKENS C. MYERS (I95I) J. Am. Chem. Soc. , 73, p. 40II.

(39) KERGOMARD A. (I96I) Bull. Soc. Chim. p. 2360.

(40) C. WALLING et A. PADWA (I962) J. Org. Chem. 27, p. 2976.

(4I) J.M. GENESTE et A.KERGOMARD (I963) Bull. Soc. Chim., P. 470

(42) M. NAUDET, P. MARIANI et A.M. SIOUFI (I967) Bull. Soc. Chim. p. I906.

(43) A. BRESSON, G. DAUPHIN, J.M. GENESTE, A. KERGOMARD et A. LACOURT (I970), Bull. Soc. Chim., 6, p. 2432.

(44) S. COFFI-NKETSIA, A. KERGOMARD et H. TAUTOV (I968), C.R. Acad. Sci., 267, p. I495

(45) W.M. LAUER et M.A. SPIELMAN (I95I) J. Am. Chem. Soc., 53, p. I533.